

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Análisis de los factores que determinan la supervivencia del injerto
a largo plazo en el trasplante renal con donantes en asistolia
no controlada fallecidos en la calle o en su domicilio**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Molina Gómez

Directores

**Amado Andrés Belmonte
Manuel Praga Terente**

Madrid, 2019

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE DETERMINAN LA SUPERVIVENCIA DEL
INJERTO A LARGO PLAZO EN EL TRASPLANTE RENAL CON DONANTES EN
ASISTOLIA NO CONTROLADA FALLECIDOS EN LA CALLE O EN SU DOMICILIO.**

MARÍA MOLINA GÓMEZ

Madrid, 2018

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE DETERMINAN LA SUPERVIVENCIA DEL
INJERTO A LARGO PLAZO EN EL TRASPLANTE RENAL CON DONANTES EN
ASISTOLIA NO CONTROLADA FALLECIDOS EN LA CALLE O EN SU DOMICILIO.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

MARÍA MOLINA GÓMEZ

Madrid, 2018

Bajo la dirección de:
Amado Andrés Belmonte
Manuel Praga Terente

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer al Dr. Amado Andrés la confianza que ha depositado en mí para el desarrollo de esta tesis. Pero sobretodo, por su incondicional apoyo y cariño. En segundo lugar, quisiera darle las gracias al Dr. Manuel Praga por sembrar en mi mente la obligación de ser un buen médico, pero sin olvidar la labor investigadora y por ofrecerme tantas oportunidades de crecimiento laboral.

A todos aquellos que tuvieron la ilusión de crear el programa de trasplante renal de asistolia no controlada en el Hospital Universitario Doce de Octubre: enfermeros de la Coordinación de Trasplante y Consulta de Trasplante Renal (Maribel, Maripaz, Marisol, Nuria, Queti, Sofía y Tomás), médicos intensivistas, cirujanos, inmunólogos, urólogos, enfermeras, ... Sin todo vuestro trabajo, mi sueño de alcanzar el grado de Doctor nunca hubiera sido posible. Pero sobretodo, a los nefrólogos: Amado Andrés, Esther González, Eduardo Gutiérrez, Eduardo Hernández, Enrique Morales, Jose María Morales, Teresa Ortuño y Manuel Praga. Esta tesis es un tributo a vuestro esfuerzo. Pero quisiera agradecerlos todo el tiempo que me habéis dedicado hasta convertirme en la persona y en la nefróloga que soy.

Este trabajo está dedicado a todo el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Doce de Octubre, desde sus residentes, médicos adjuntos, así como enfermería, auxiliares de enfermería, secretarías... tanto de la Planta, Unidad de Agudos y Crónicos como de las Consultas de Nefrología y de Trasplante Renal. Formáis una preciosa familia de la que ha sido un orgullo formar parte. También me gustaría mostrar mi gratitud al Servicio de Nefrología del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida por acogerme con tanto cariño. Especialmente quisiera reseñar mi más sincero

agradecimiento al Dr. Alfons Segarra por brindarme la oportunidad de compaginar mi vida personal y laboral.

En especial, a Mario, por su inconmensurable ayuda e infinita paciencia. Gracias acompañarme en la ardua travesía del doctorado.

A Ana, Florencio, Marce, Rocío, Vanesa, Nayara, ... por tantas horas de consejos robados y regalarme a cambio vuestra amistad.

A Jimena, porque nunca falte... sobre todo el cariño que nos tenemos.

A Esther. No encuentro las palabras para expresarte todo el cariño, admiración y agradecimiento que te mereces. Quisiera ser algún día una nefróloga tan brillante como tú, pero sobretodo, tan buena persona como lo eres tú.

A Sergio, por mostrarme el camino de la felicidad y acompañarme en él cada día. Por enseñarme tantas cosas e ilusionarme con todos los sueños que tenemos por cumplir. Por Ot.

A mi familia y mis amigos, por tantas cosas que ya sabéis...

A mis padres porque sin ellos esto nunca se habría iniciado. Por contribuir con su ilusión. A mi padre, por tantas tardes trabajando juntos, nunca olvidaré esos momentos. A mi madre, por tener siempre una sonrisa y una taza de té para animarme en todo momento. Disfrutadla, es vuestra. A mi hermana, por su apoyo incondicional en la cercana distancia. A mi sobrino Izan, por darme la tranquilidad cuando más la necesitaba.

1. ÍNDICE

1. Índice

1. Índice	2
2. Índice de las tablas	6
3. Índice de las figuras	9
4. Acrónimos	13
5. Resumen	16
1. Resumen en castellano	16
2. Resumen en inglés	21
6. Introducción	26
1. Resultados del trasplante renal.....	26
2. Desequilibrio entre el número de pacientes con enfermedad renal crónica y el número de donantes	27
3. Clasificación de los donantes de órganos y terminología	30
4. Donantes fallecidos en asistolia	34
7. Programas de trasplante renal del Hospital Universitario Doce de Octubre	43
1. Donación en asistolia no controlada	44
2. Donación por criterios neurológicos	64
8. Hipótesis y objetivos.....	69
1. Justificación del trabajo.....	69
2. Hipótesis del trabajo	71
3. Objetivos del trabajo	72

9. Metodología.....	75
1. Diseño del estudio.....	75
2. Población del estudio.....	75
3. Preservación del donante.....	77
4. Protocolo quirúrgico	78
5. Inmunosupresión	79
6. Profilaxis antibiótica.....	83
7. Seguimiento en el periodo postrasplante	83
8. Variables del estudio	85
9. Definiciones.....	88
10. Recogida y análisis de los datos	90
10. Resultados.....	93
1. Programa de donación de asistolia no controlada.....	93
2. Características basales	95
3. Rechazo agudo	102
4. Complicaciones en el periodo postrasplante	103
5. Supervivencia del injerto.....	107
6. Supervivencia del receptor.....	111
7. Función renal.....	113
8. Análisis de la supervivencia del injerto censurado por la muerte del receptor de los trasplantes renales de DANC tras 10 años de seguimiento	116
9. Análisis de la supervivencia del receptor de los trasplantes renales de DANC tras 10 años de seguimiento	122
11. Discusión	129
1. Limitaciones de los estudios publicados	129

2.	Programa de donación de asistolia no controlada.....	130
3.	Características basales	138
4.	Evolución en el postrasplante inmediato.....	141
5.	Inmunosupresión y rechazo agudo	145
6.	Complicaciones durante el periodo postrasplante	148
7.	Supervivencia del injerto.....	152
8.	Supervivencia del receptor.....	156
9.	Función renal.....	158
10.	Análisis de la supervivencia del injerto censurado por la muerte del receptor de los trasplantes renales de DANC tras 10 años de seguimiento	161
11.	Análisis de la supervivencia del receptor de los trasplantes renal de DANC tras 10 años de seguimiento	164
12.	Limitaciones y fortalezas del proyecto de la tesis.....	165
12.	Conclusiones.....	167
13.	Bibliografía	170
14.	Anexos	189
1.	Anexo 1. Protocolo de donación en asistolia del Hospital Universitario Doce de Octubre.....	189
2.	Anexo 2. Protocolo de donación en muerte encefálica del Hospital Universitario Doce de Octubre.	223

2. ÍNDICE DE LAS TABLAS

2. Índice de las tablas

Tabla 1. Clasificación de los donantes fallecidos en asistolia de Maastricht en 1995. ..	36
Tabla 2. Criterios para la aceptación de un donante de asistolia no controlada del Hospital Universitario Doce de Octubre.....	49
Tabla 3. Maniobras de soporte vital avanzado para el traslado del potencial donante del Hospital Universitario Doce de Octubre.....	52
Tabla 4. Características basales de los donantes y receptores de los trasplantes renales de DANC y DME.....	96
Tabla 5. Evolución de los trasplantes renales y las variables del periodo del postrasplante inmediato de los trasplantes renales de DANC y DME.....	100
Tabla 6. Complicaciones quirúrgicas de los trasplantes renales de DANC y DME.	101
Tabla 7. Complicaciones tardías de etiología vascular de los trasplantes renales de DANC y DME.	103
Tabla 8. Complicaciones infecciosas de los receptores de los trasplantes renales de DANC y DME.....	106
Tabla 9. Análisis univariable y multivariable de los factores que influyeron en la supervivencia del injerto renal censurada por la muerte del receptor en los trasplantes de DANC a los 10 años de seguimiento.....	120
Tabla 10. Análisis univariable y multivariable de los factores que influyeron en la supervivencia del receptor en los trasplantes de DANC a los 10 años de seguimiento.	126

Tabla 11. Diferencias entre los programas de donación en asistolia no controlada en Europa.	131
Tabla 12. Revisión de la incidencia de la NFP y RFI de los trasplantes renales de DANC.	142
Tabla 13. Revisión de la supervivencia del injerto censurada por la muerte del receptor en los trasplantes de DANC.	153
Tabla 14. Revisión de la supervivencia del receptor en los trasplantes de DANC.	157

3. ÍNDICE DE LAS FIGURAS

3. Índice de las figuras

Figura 1. Evolución de la lista de espera para recibir un trasplante renal y el número de trasplantes renales realizados en España desde 1991-2017.	28
Figura 2. Tratamiento renal sustitutivo de la enfermedad renal crónica en España desde 2006-2017.	29
Figura 3. Evolución de los tipos de donantes en España desde 2001-2017.....	33
Figura 4. Actividad de trasplante renal de donantes en asistolia en España.	34
Figura 5. Descripción gráfica de los escenarios y de los tiempos en el proceso de la donación en asistolia no controlada propuesto por la Organización Nacional de Trasplantes.....	38
Figura 6. Descripción gráfica de los escenarios y de los tiempos en el proceso de la donación en asistolia controlada propuesto por la Organización Nacional de Trasplantes.	38
Figura 7. Clasificación de los donantes fallecidos en asistolia en España desde el año 2000 hasta el año 2017.	40
Figura 8. Protocolo pormenorizado del manejo de la donación en asistolia no controlada en el Hospital Universitario Doce de Octubre.....	45
Figura 9. Escenario extrahospitalario de la donación en asistolia no controlada.....	47
Figura 10. Esquema del circuito de circulación extracorpórea limitado a la región abdominal.	56

Figura 11. Esquema del by-pass cardiopulmonar femoro-femoral con oxigenación por membrana extracorpórea en condiciones de normotermia.....	57
Figura 12. Esquema del protocolo inmunosupresor de los trasplantes renales de donantes fallecidos del Hospital Universitario Doce de Octubre.....	80
Figura 13. Programa de trasplante renal de donantes fallecidos en asistolia no controlada del Hospital Universitario Doce de Octubre.	94
Figura 14. Tumores diagnosticados en los receptores antes de la realización del trasplante renal de DANC y DME.	98
Figura 15. Clasificación de los rechazos agudos probados por biopsia renal durante el primer año postrasplante en los trasplantes renales de DANC y DME.	102
Figura 16. Clasificación de las neoplasias en los receptores tras la realización de un trasplante renal de DANC y DME.	105
Figura 17. Curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia global del injerto de los trasplantes renales de DANC y DME a los 10 años de seguimiento.	108
Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia del injerto censurada por la muerte del receptor de los trasplantes renales de DANC y DME a los 10 años de seguimiento.	109
Figura 19. Causas de las pérdidas de los injertos en los trasplantes renales de DANC y DME.....	110
Figura 20. Curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia del receptor de los trasplantes de DANC y DME a los 10 años de seguimiento.....	111

Figura 21. Causas de mortalidad de los receptores de los trasplantes renales de DANC y DME.....	112
Figura 22. Comparación de la función renal medida como filtrado glomerular calculado por la fórmula MDRD-4 entre los trasplantes renales de DANC y DME. Los resultados se expresan como medias y desviación estándar.....	114
Figura 23. Comparación de la proteinuria en orina de 24 horas medida en gramos/día entre los trasplantes renales de DANC y DME. Los resultados se expresan como medias y desviación estándar.....	115
Figura 24. Supervivencia del injerto renal censurada por la muerte del receptor de los trasplantes renales de DANC según la edad del donante.	117
Figura 25. Supervivencia del injerto renal censurada por la muerte del receptor de los trasplantes renales de DANC en función del RFI.	119
Figura 26. Supervivencia de los receptores de un trasplante renal de DANC clasificados según la edad de receptor en el momento de recibir el trasplante renal.....	123
Figura 27. Supervivencia de los receptores de un trasplante renal de DANC clasificados según si la causa de la enfermedad renal es una nefropatía diabética.....	124
Figura 28. Supervivencia de los receptores de un trasplante renal de DANC clasificados según tuvieran patología tumoral pretrasplante.	125

4. ACRÓNIMOS

4. Acrónimos

ACV	Accidente cerebrovascular
°C	Grados centígrados
cc	Centímetro cúbico
cm	Centímetro
CMV	Citomegalovirus
DA	Donantes fallecidos en asistolia
DAC	Donantes fallecidos en asistolia controlada
DANC	Donantes fallecido en asistolia no controlada
DM	Diabetes mellitus
DME	Donantes fallecidos en muerte encefálica
DS	Desviación estándar
ERC	Enfermedad renal crónica
hECMO	Circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de hipotermia
HLA	Antígenos Leucocitarios Humanos
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
iMTOR	inhibitor of Mammalian Target Of Rapamycin
KDIGO	The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Kg	Kilogramo
L/min/m²	Litros/minuto/metro cuadrado
mEq/kg	Miliequivalente/kilogramo
mg	Miligramo

mg/dL	Miligramo/decilitro
mg/kg	Miligramo/kilogramo de peso
mL	Mililitro
mL/min	Mililitros/minuto
ng/dL	Nanogramo/decilitro
nECMO	Circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de normotermia
NFP	No función primaria
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
PCR	Parada cardiorrespiratoria
PRA	Reactividad frente al panel
RCP	Reanimación cardiopulmonar
RFI	Retraso de la función del injerto
RIC	Rango intercuartílico
RR	Riesgo relativo
SEM	Servicio de Emergencia Extrahospitalario
SVA	Soporte vital avanzado
TR	Trasplante renal
UCI	Unidades de cuidados intensivos
UI/Kg	Unidades Internacionales/kilogramo de peso
UNOS	United Network for Organ Sharing
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

5. RESUMEN

5. Resumen

1. Resumen en castellano

Título

Análisis de los factores que determinan la supervivencia del injerto a largo plazo en el trasplante renal con donantes en asistolia no controlada fallecidos en la calle o en su domicilio.

Introducción

El trasplante renal (TR) es el mejor tratamiento renal sustitutivo para los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Sin embargo, esta terapia se ve limitada por la escasez de donantes. Este desequilibrio entre la oferta y la demanda es aún más notable en los pacientes situados en la franja de edad entre 20 y 40 años, dado que han disminuido el número de donantes en este rango de edad al descender el número de traumatismos craneoencefálicos. Precisamente es en este grupo de pacientes donde el trasplante renal ofrece más beneficios en cuanto a la supervivencia del receptor. Se han buscado otras fuentes de órganos alternativas a los donantes fallecidos en muerte encefálica (DME), potenciando la donación de vivo y resurgiendo el uso de los donantes fallecidos en asistolia (DA).

Dentro de los DA, existen dos tipos, la asistolia controlada y los donantes fallecidos en asistolia no controlada (DANC). Los DANC son aquellos pacientes que mientras realizan una vida normal presentan una parada cardiorrespiratoria inesperada y que, tras instaurar las maniobras de reanimación cardiopulmonar según lo establecido por las sociedades internacionales, éstas resultan infructuosas, falleciendo el paciente. En dicho momento se inician las maniobras de preservación del donante, incluida la

circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de normotermia (nECMO), para posteriormente plantear la posibilidad de la donación a la familia. Clásicamente los TR de DANC se han asociado a peores resultados al presentar una mayor incidencia de no función primaria (NFP), retraso de la función del injerto (RFI) y una peor supervivencia del injerto al compararlos con los resultados de los TR de DME. Los avances en el ámbito del trasplante podrían mejorar los resultados de los TR de DANC, pudiendo ser una solución a la falta de órganos para los receptores jóvenes de la lista de espera.

Objetivos del trabajo

El objetivo principal fue comparar la supervivencia del injerto (global y censurada por la muerte del receptor) tras un seguimiento 10 años en una cohorte de pacientes con un TR de DANC con otra cohorte de pacientes con un TR procedente de DME que cumplieran con los criterios estándar de la donación.

Los objetivos secundarios fueron analizar los factores asociados a la pérdida del injerto censurada por la muerte del paciente y los factores asociados al fallecimiento del receptor en una cohorte de TR de DANC tras 10 años de seguimiento.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional de cohortes prospectivo unicéntrico. Se compararon los resultados obtenidos en dos cohortes de pacientes trasplantados renales en el Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid. La primera incluía todos los pacientes que habían recibido un TR de un DANC obtenido en nuestro hospital desde el inicio del programa (2005) hasta 2013 preservados con nECMO, y la segunda cohorte

se formó con los TR de DME que cumplieran con los criterios estándar para la donación, elegidos consecutivamente y realizados en ese mismo periodo de tiempo. Los pacientes se siguieron durante un periodo de 10 años o hasta el regreso a diálisis, retrasplante, fallecimiento del receptor o pérdida de seguimiento.

Las variables se expresaron en función de su condición. Las variables categóricas fueron analizadas con el test de χ^2 y las variables cuantitativas mediante los test de *t* de Student o U Mann-Whitney según fuera apropiado. Las curvas de supervivencia se realizaron con el método de Kaplan-Meier y las diferencias fueron evaluadas mediante el test de log-rank. El análisis multivariable se realizó mediante el modelo de regresión de Cox.

Resultados

El programa de DANC incrementó el número de TR en un 18,9%. Se incluyeron 237 pacientes en cada grupo del estudio. Las características basales de ambas cohortes fueron similares, excepto que en el grupo de DANC los receptores presentaban mayor riesgo inmunológico y tenían más factores de riesgo cardiovascular. El protocolo inmunosupresor fue diferente: en los TR de DANC se administró timoglobulina con inicio diferido del tacrolimus mientras los TR de DME recibieron la triple terapia estándar con administración de anticuerpo antiCD25 en el 25% de los casos. El tiempo de isquemia fría fue inferior en el grupo de DANC. No hubo diferencias en la incidencia de NFP entre los dos grupos, pero el RFI fue más frecuente en los TR de DANC. El rechazo agudo probado por biopsia durante el primer año fue más frecuente en la cohorte de DME.

El seguimiento fue similar en ambos grupos. La supervivencia del injerto global y censurada por la muerte del receptor a los 10 años fueron iguales en ambas cohortes,

(DANC: 71,1% vs. DME: 70,8%, $p = 0,403$) y (DANC: 82,1% vs. DME: 80,4%, $p = 0,623$), respectivamente. Las principales causas de la pérdida del injerto fueron: en el grupo de DANC, la NFP y las lesiones de isquemia-reperfusión, y en la cohorte de DME fueron de etiología inmunológica. No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia del receptor a los 10 años de seguimiento (DANC: 86,2% vs. DME: 87,6%, $p=0,454$). Durante los tres primeros meses, los TR de DANC presentaron un filtrado glomerular inferior al de los TR de DME. Posteriormente no se observaron diferencias en la función renal entre ambos grupos.

La edad del donante superior a 50 años casi alcanzó la significación estadística como factor asociado a la pérdida del TR censurada por la muerte del receptor tras 10 años de seguimiento en el grupo de DANC (riesgo relativo [RR]: 1,91; IC al 95%: 0,98-3,72; $p = 0,058$), mientras que la poliquistosis renal como causa de la ERC parecía ser un factor protector (RR: 0,18; IC al 95%: 0,02-1,28; $p = 0,086$).

Los factores que se asociaron con la supervivencia del receptor en la cohorte de DANC fueron: tener una nefropatía diabética (RR: 3,93; IC al 95%: 1,49-10,39; $p = 0,006$) y haber tenido un tumor antes del TR (RR: 7,16; IC al 95%: 2,41-21,29; $p < 0,001$). La edad del receptor superior a 50 años presentaba una tendencia, pero no alcanzó la significación estadística (RR: 2,80; IC al 95%: 0,98-8,03; $p = 0,055$).

Conclusiones

En conclusión, la instauración de un programa de TR de DANC con preservación mediante nECMO contribuyó a incrementar el número de TR, sobre todo en el rango de edad más deficitario. Con un protocolo basado en una estricta selección y manejo del donante (preservación mediante nECMO y una rigurosa elección de los riñones a

implantar basado en el aspecto macroscópico) y del proceso (minimización del tiempo de isquemia fría y la introducción diferida de tacrolimus asociada al uso de timoglobulina), la supervivencia del injerto, la supervivencia del receptor y la función del injerto renal de los trasplantes renales de DANC fueron iguales a las alcanzadas por los TR de DME tras 10 años de seguimiento. La limitación de la edad de los DANC a 50 años podría contribuir a mejorar la de la supervivencia del injerto censurada por la muerte del receptor a largo plazo en los TR de DANC. Los receptores añosos, con nefropatía diabética y con patología tumoral precisan una atención especial para intentar reducir su mortalidad tras recibir un TR de DANC a largo plazo.

2. Resumen en inglés

Title

Analysis of the factors related with death-censored graft survival after 10 years of follow-up in the kidney transplantation from uncontrolled donation after cardiac death.

Introduction

Kidney transplant (KT) is the best renal replacement therapy for the patients with chronic kidney disease (CKD). Its expansion is limited due to the shortage of available donors. This disequilibrium is more notable for the group of patients between 20 to 40 years old. On the one hand, there are less donors with traumatic brain injuries. On the other hand, young recipients improve their survival when they receive a KT more than older recipients. In conclusion, it is mandatory to search other sources of organs than donation after brain death (DBD). The proposed solutions are to increase life donation and to use the donation after circulatory death (DCD).

There are two types of DCD, controlled DCD and uncontrolled DCD (uDCD). uDCD donors are patients who suffered an unexpected cardiac arrest in the street or at home and received unsuccessful advanced cardiopulmonary resuscitation and died. Preservation measures (included normothermic extracorporeal membrane oxygenation [nECMO]), are allowed to restore the organ perfusion. Finally, if the family consents to the donation, kidneys are obtained. KT from uDCD has been associated with higher rate of non-primary function (NPF), delayed graft function (DGF) and worst graft survival compared to KT from DBD. The improvements in the knowledge in the transplant could change these results. uDCD may be the answer to the shortage of organs.

Aims

The main aim was to compare the graft survival (global and censored by recipient death) between KT from uDCD and standard DBD after 10 years of follow-up.

Secondary objectives were to analyse pre-transplant factors that predict the death-censored graft survival and the recipient survival in uDCD group after 10 years of follow-up.

Materials and Methods

We performed a single-centre observational cohort study. We compared the results of all of KT from uDCD with donor preservation by nECMO between 2005 to 2013 in the Hospital Universitario Doce de Octubre and a group of KT from DBD. All donors from DBD have to meet the standard criteria donor and have to be performed in the same period in the same hospital. They were recruited consecutively. Patients were followed for a period of 10 years, graft loss, recipient's death or loss of follow-up.

Data were shown as appropriate. Categorical variables were compared using the χ^2 test, whereas Student's T test or U Mann-Whitney test were applied for continuous variables, as appropriate. Survival curves were plotted by the Kaplan-Meier method and differences between groups were compared with the log-rank test. Multivariate Cox regression models were used to evaluate the association between variables at the baseline and graft death-censored and patient survival within the uDCD group.

Results

The programme of uDCD has increased the number of KT in 18.9%. We included 237 KT in each group. Baseline characteristics were very similar between the two

cohorts, but not perfectly appeared. Recipients in the uDCD group have higher immunologic risk and more cardiovascular risk factors than DBD recipients. Immunosuppression protocol was different. Almost uDCD recipients received antithymocyte globulin and delayed tacrolimus introduction while DBD patients received anti-CD25 monoclonal antibodies in 25% of cases. Cold ischemia time was shorter in uDCD group. There weren't differences between the incidence of NPF, but uDCD cohort had higher incidence of DGF than DBD group. Acute rejection proven by biopsy in the first year was more frequent in the DBD group.

Follow-up was similar between both groups. Global graft survival was similar between both groups after 10 years of follow-up (uDCD: 71.1% vs. DBD: 70.8%, p-value = 0.403). There wasn't difference between the censored-graft survival at the end of follow-up (uDCD: 82.1% vs. DBD: 80.4%, p-value = 0.623). In uDCD group, the main causes of graft lost were NPF and injuries by ischemia-reperfusion, while in DBD group the main causes of graft lost were immunological reasons. There wasn't difference between recipient survival after 10 years of follow-up (uDCD: 86.2% vs. DBD: 87.6%, p=0.454). uDCD groups had lower glomerular filtration rate than DBD cohort in the first three months. After this moment, renal function was similar between two groups.

Donor age older than 50 years might increase the risk of renal lost (HR: 1.91; 95% CI: 0.98-3.72; p-value = 0.058) while polycystic kidney disease as cause of chronic kidney disease might have a protective effect (HR: 0.18; 95% CI: 0.02-1.28; p-value = 0.086) in uDCD group.

Multivariable analysis of recipient survival shown that diabetic nephropathy as cause of CKD (HR: 3.93; 95% CI: 1.49-10.39; p-value = 0.006) and previous diagnosis of malignancy (HR: 7.16; 95% CI: 2.41-21.29; p-value = 0.086) were factors related with

recipient death in uDCD cohort. In other hand, recipient age older than 50 years might be another risk factor (HR: 2.80; 95% CI: 0.98-8.03; p-value =0.055).

Conclusions

In conclusion, the implantation of a uDCD programme with donors preserved by nECMO increases the number of young donors. Long term graft survival, recipient survival and renal function of KT from uDCD were similar to results of KT from standard criteria donors from DBD. To reach these results is mandatory to select strictly and uniformly the donors, to preservation the donors by nECMO, to discard kidneys suggested of macroscopic ischemic injuries, to reduce cold ischaemia time and use as immunosuppression therapy based on antithymocyte globulin and delayed introduction of tacrolimus. Donor's age might be limited to 50 years or less to improve the censored-graft survival after long-term of follow-up. Older recipients, with diabetic nephropathy or previous neoplasm need more cares for decrease their mortality after receiving a KT from uDCD.

6. INTRODUCCIÓN

6. Introducción

1. Resultados del trasplante renal

El trasplante renal es la mejor técnica de tratamiento renal sustitutivo en cuanto a la supervivencia del paciente, la calidad de vida del receptor y los costes socio-sanitarios para la enfermedad renal crónica (ERC) (1-6). Aunque los tres aspectos mencionados son de especial relevancia, el incremento en la supervivencia del receptor precisa mayor detalle.

Son múltiples los trabajos que han demostrado que el trasplante renal, comparado con permanecer en diálisis, disminuye la mortalidad del receptor (2, 4). Se planteó que esta diferencia en la supervivencia podría deberse a que los pacientes que recibían un trasplante presentaban una menor edad y comorbilidad, así como mejor situación socioeconómica, que sesgaba la selección de la técnica de tratamiento renal sustitutivo (7). Para resolver esta disyuntiva, *Wolfe* realizó un análisis retrospectivo para comparar la supervivencia entre dos grupos de pacientes con ERC en diálisis, ambos incluidos en la lista de espera para recibir un trasplante renal. En el primer grupo se incluyeron los pacientes que finalmente sí recibieron un injerto renal mientras que el grupo control lo integraron los pacientes que permanecieron en la lista de espera de trasplante, pero sin ser trasplantados. Durante las dos primeras semanas tras la realización del trasplante renal, los receptores casi triplicaron de riesgo de fallecer comparados con los pacientes que permanecían en la lista de espera, pero en diálisis. Este riesgo permanecía elevado hasta que se cumplía el 106º día postrasplante, momento a partir del cual el riesgo disminuía gradualmente. Transcurridos ocho meses desde la cirugía del trasplante (244 días), la supervivencia de ambos pacientes se

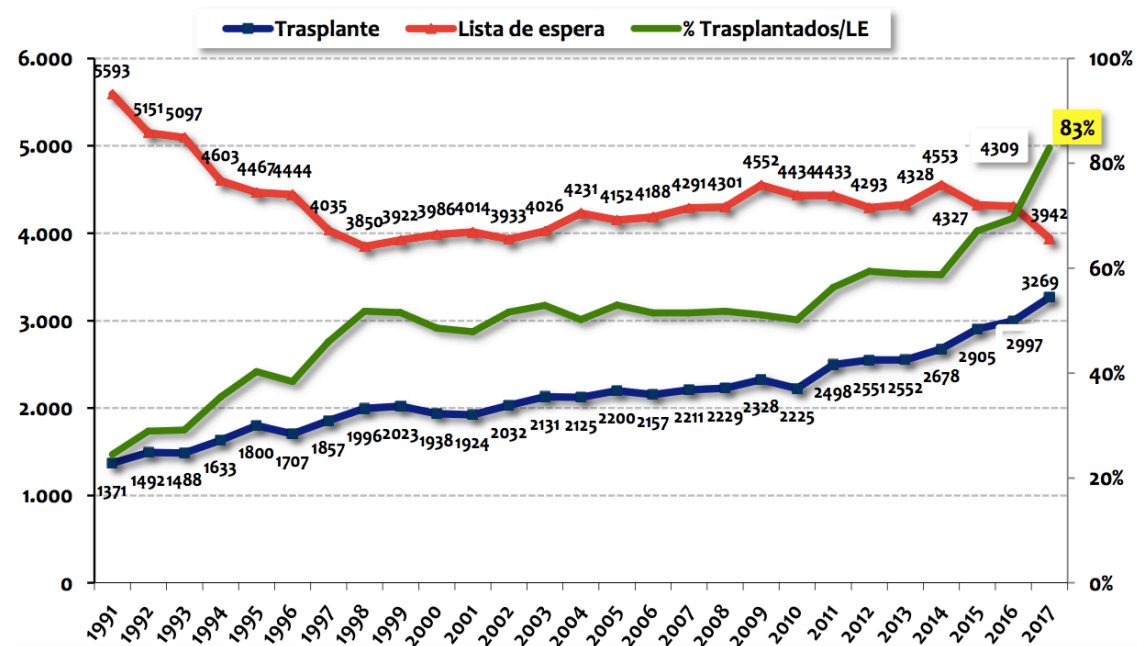
igualaba, pero en el grupo que habían recibido un trasplante renal, el riesgo de fallecer continuaba disminuyendo a lo largo del tiempo (3).

2. Desequilibrio entre el número de pacientes con enfermedad renal crónica y el número de donantes

Los buenos resultados del trasplante renal lo han convertido en el tratamiento de elección para los pacientes con ERC avanzada (1-6). Consecuentemente, los nefrólogos han ampliado los criterios de inclusión de los pacientes en la lista de espera de trasplante renal pero no existe suficiente disponibilidad de órganos para la demanda instaurada.

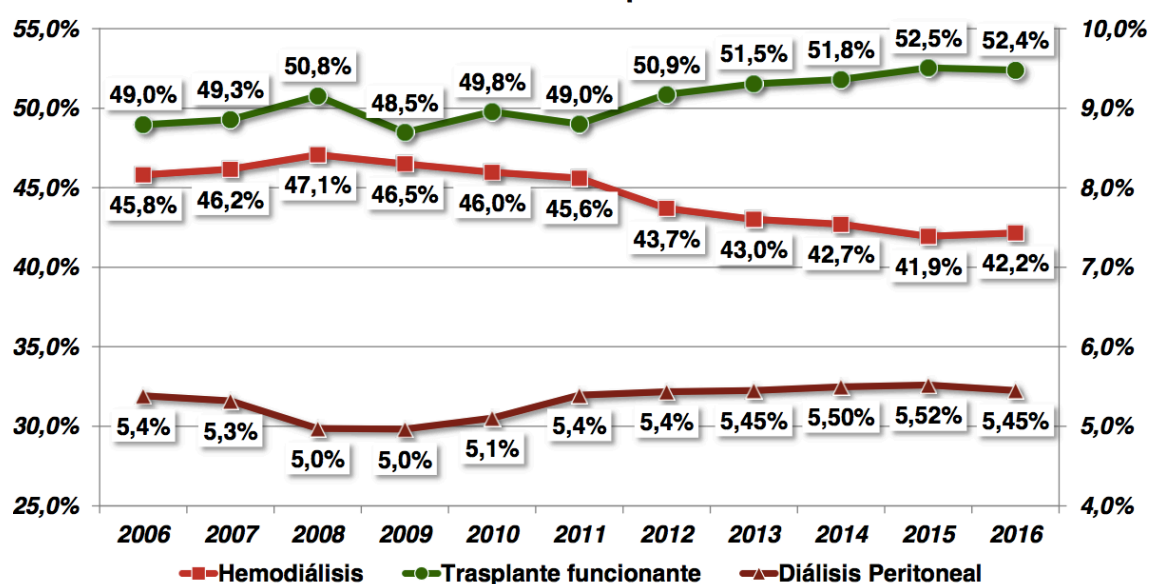
Concretamente, en España se ha incrementado el número de trasplantes renales anualmente desde el año 1991, realizando en el año 2017 más 3.000 implantaciones. Actualmente la tasa de donación se sitúa en 46,9 donantes por millón de población, la máxima alcanzada en el mundo a lo largo de la historia del trasplante renal. A pesar de estos excelentes resultados, el número de pacientes con ERC avanzada candidatos a recibir un trasplante renal se ha mantenido estable en los últimos 20 años en cifras alrededor de los 4.000 pacientes/año. La evolución de la lista de espera para recibir un trasplante renal y el número de injertos implantados se muestran en la **Figura 1**. Aunque se ha aumentado el número de donantes, el número de potenciales receptores de órganos sigue creciendo, como consecuencia de una mayor indicación de esta terapia, creándose un desequilibrio entre la oferta y la demanda (8, 9).

Figura 1. Evolución de la lista de espera para recibir un trasplante renal y el número de trasplantes renales realizados en España desde 1991-2017.



El esfuerzo realizado para lograr un mayor número de donantes se ve reflejado en que el trasplante renal se ha convertido en la modalidad de tratamiento renal sustitutivo mayoritaria en España (9, 10). La evolución de la técnica de tratamiento renal sustitutivo en los últimos 10 años se muestra en la **Figura 2**.

Figura 2. Tratamiento renal sustitutivo de la enfermedad renal crónica en España desde 2006-2017.



A continuación, se analizarán las características de los donantes de órganos en los últimos años. Los donantes en España siguen siendo mayoritariamente hombres (60,1%) y su edad prácticamente se ha duplicado en los últimos 25 años. La edad media era de $34,5 \pm 17$ años en el año 1992 y actualmente se encuentra en $60,4 \pm 16,1$ años (2017). Concretamente se ha observado como hace 17 años, el 70% de los donantes tenía una edad inferior a 60 años, siendo actualmente el 45,4%. De hecho, cuando se realiza esta misma comparación ciñéndonos únicamente a los DME, encontramos que los donantes con una edad inferior a 60 años han descendido del 67,8% al 42% en el mismo periodo (8, 9). Esta reducción en el número de donantes jóvenes se debe a la disminución de la mortalidad por accidentes de tráfico y otros traumatismos, unida a los cambios en la atención del paciente crítico en general y neurocrítico en particular (11).

En esta franja de edad, comprendida entre 15 y 64 años, se encuentran más de 30.000 personas con una ERC avanzada que precisan un tratamiento renal sustitutivo.

Estos pacientes suponen el 53% del total de enfermos renales con ERC avanzada, y se incrementa en casi 3.000 pacientes anualmente (10).

Se ha estudiado el impacto que tiene recibir un trasplante renal en cuanto a esperanza de vida comparando con continuar en diálisis. Si bien sabemos que, para todos los rangos de edad, recibir un trasplante renal aumenta la supervivencia, este beneficio era más acentuado en el subgrupo de receptores jóvenes con edades comprendidas entre 20 y 39 años, quienes duplican su la esperanza de vida si son trasplantados (3).

Por tanto, podemos concluir que el desequilibrio entre el número de órganos disponibles y la demanda en la lista de espera para recibir un trasplante renal es más acusado en los pacientes jóvenes, siendo éstos los que más se beneficiarían de esta técnica.

De lo anterior deriva la necesidad de buscar fuentes alternativas a la donación de órganos de DME. En este sentido se han diseñado diversas estrategias para aumentar el número de donantes disponibles como incentivar la donación de vivo, ampliar los criterios de aceptación de los donantes y aceptar como fuente de órganos a los donantes fallecidos en asistolia (DA) o por criterios circulatorios. Los tipos de donantes y sus implicaciones se explicarán en el siguiente epígrafe.

3. Clasificación de los donantes de órganos y terminología

Los donantes de órganos se pueden clasificar en dos tipos, donantes vivos y donantes fallecidos.

Los donantes vivos pueden ser divididos a su vez en donantes relacionados genéticamente (un familiar) o no (pareja sentimental, amigo, ...). Clásicamente se ha considerado que recibir un trasplante de un donante vivo era mejor que recibir un trasplante de un donante fallecido en cuanto a la supervivencia del injerto y del receptor (12, 13). En los últimos años se ha demostrado que diversos factores influyen en estos resultados como puede ser una menor edad del donante y del receptor, una menor duración del tratamiento renal sustitutivo, o incluso, la posibilidad de realizar el trasplante en situación prediálisis, una cuidadosa elección del donante, que incluye la selección del donante más compatible a nivel inmunológico, si existen varias opciones, una minimización del tiempo de isquemia fría y evitar la exposición a los efectos deletéreos de la tormenta de citoquinas que ocurre en DME, entre otros (13-17). En España se han promovido de forma activa la donación de vivo. Hasta el año 2014 se ha logrado incrementar gradualmente su actividad, alcanzado una tasa de 9 donantes por millón de población. Desde entonces se ha evidenciado un descenso gradual, retornando al mismo número de donantes que se registraban en el año 2011 (8, 9).

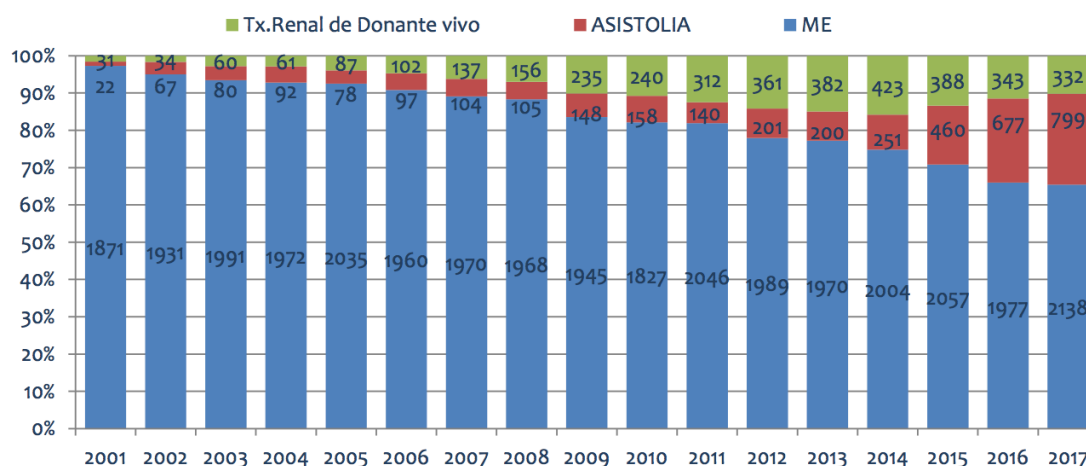
Los donantes fallecidos se pueden clasificar a su vez por la causa de la muerte del donante, ya bien sean DME o DA. Los DME se definen como aquellas personas cuya muerte ha sido certificado por criterios neurológicos y los DA son aquellos que cuyo fallecimiento se certifica por criterios cardiopulmonares.

Disponemos de otra clasificación de los donantes fallecidos. En este sentido podemos hablar de donantes con criterios estándar y donantes con criterios expandidos. Este concepto surge ante la necesidad de aumentar el número de donantes para facilitar el trasplante renal al mayor número de receptores posibles. Se aceptaron como donantes de órganos a pacientes con mayor edad, comorbilidad o que

presentaban un fracaso renal agudo en el momento de la donación. La *United Network for Organ Sharing* (UNOS) incluyó en la definición de donantes con criterios expandidos a todos los donantes con edad superior a 60 años, y a los donantes que tuvieran entre 50-59 años que cumplieran dos de las siguientes condiciones: hipertensión arterial (HTA), causa del éxitus un accidente cerebrovascular (ACV) y presentar una creatinina sérica en el momento de la extracción superior a 1,5 miligramo/decilitro (mg/dL). Esta definición se basa en que los órganos de estos donantes tenían un riesgo incrementado en un 70% para la pérdida del injerto cuando se comparaban con donantes de entre 10-39 años sin factores de riesgo cardiovascular y con función renal normal (18).

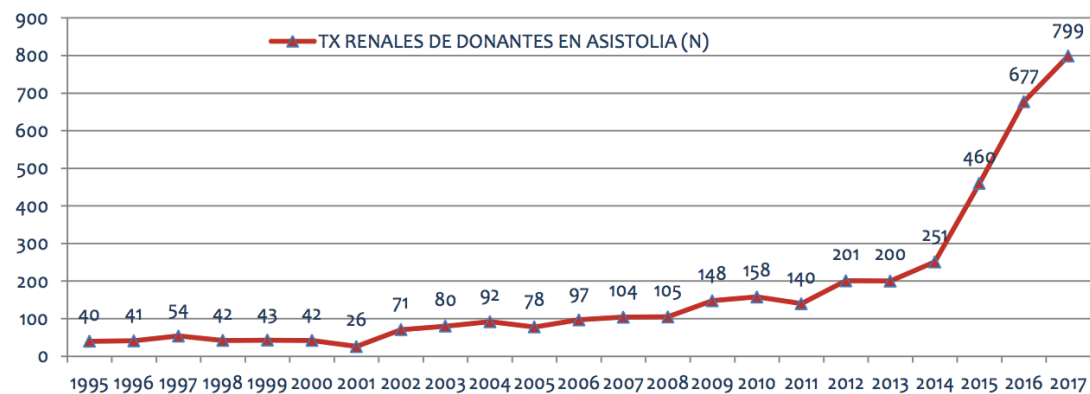
En España, el número de DME se ha mantenido estable a lo largo de los últimos años como se muestra en la **Figura 3**. Este hecho se justifica porque ha disminuido la mortalidad del paciente neurocrítico y la incidencia de traumatismos craneoencefálicos (actualmente menos del 20% de los donantes tienen este diagnóstico cuando en años noventa lo tenían más del 50%). Este descenso en la incidencia de los donantes con traumatismo craneoencefálico se ha compensado con la inclusión en la donación de pacientes más longevos fallecidos por ACV. Los pacientes que fallecen por ACV constituyen más de la mitad de los DME (8, 9).

Figura 3. Evolución de los tipos de donantes en España desde 2001-2017.



Como muestra la **Figura 3**, el incremento en el número de donantes hasta alcanzar el record mundial de 46,9 donantes por millón de población no ha sido a expensas de los DME. A este hecho han contribuido la donación de vivo y el resurgimiento de una fuente órganos relegada al olvido, los DA. A pesar de que los DA precozmente se catalogaron como donantes con criterios expandidos, hoy son una fuente de órganos esencial a nivel mundial (13, 19). En concreto en España, la DA tiene una creciente expansión y se vislumbra como una estrategia imprescindible a la hora de asegurar la disponibilidad de órganos, como se muestra en la **Figura 4**. La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) realizó la Conferencia de Consenso sobre la Donación en Asistolia en Madrid el día 23 de noviembre de 2011. El resultado de esta reunión fue el *Documento de Consenso Nacional 2012 de la Donación en Asistolia*, donde se documentaron las recomendaciones para el desarrollo de nuevos programas de estas características y para mejorar la efectividad de los programas ya existentes (8, 9, 11).

Figura 4. Actividad de trasplante renal de donantes en asistolia en España.



4. Donantes fallecidos en asistolia

Los DA fueron los primeros donantes utilizados para la realización de los trasplantes renales de donantes fallecidos en la primera mitad del siglo XX. Los malos resultados obtenidos en una época con una inmunosupresión insuficiente, así como unas técnicas de preservación inadecuadas, junto con la legalización del DME en 1963, hicieron que se abandonara el uso de este tipo de donantes (20-22).

A pesar de que se popularizó el uso de los DME como fuente de órganos para el trasplante renal, la falta de órganos ya era un problema evidente en la década de los años 70-80. Por este motivo resurgió el uso de los DA en Europa y algunos centros de Estados Unidos, pero en un contexto histórico diferente: se disponía de importantes avances en el conocimiento inmunológico, las técnicas de preservación, así como el uso de nuevos inmunosupresores (21, 23-33)

Aunque el primer programa de trasplante renal de DA se inició en 1972 en la República Checa, su actividad ha sido escasa realizando 13 implantes renales desde 2002 hasta 2008. El segundo programa, y el más importante tanto a nivel de número de

trasplantes realizados como aportación científica, es el que se inauguró en los Países Bajos en el año 1981 (34). Este equipo fue popularmente conocido como *el grupo de Maastricht*.

Los resultados de los trasplantes renales de los DA eran muy dispares entre los distintos hospitales. Esto era debido a que la definición del DA (pacientes cuya muerte se certifica por criterios cardiopulmonares) incluía un grupo muy heterogéneo de donantes con diversos matices como el lugar donde acontecía la parada cardiorrespiratoria (PCR), el recibir o no maniobras de resucitación cardiopulmonar (RCP) tanto básicas como avanzadas, la duración del tiempo de isquemia caliente... (19, 35, 36).

Para esclarecer toda esta controversia y establecer un lenguaje común para los DA, en 1995 en la ciudad de Maastricht se reunieron un grupo de expertos liderado por *G. Koostra*. De esta reunión surgió la clasificación de los DA que se muestra en la **Tabla 1**. El tipo I se definió como los pacientes que han presentado una PCR pero que en el momento de la llegada del Servicios de Emergencias Extrahospitalarios (SEM) no se reaniman por motivos obvios, como puede ser una víctima de accidente de tráfico que presenta una fractura cervical. En el tipo II se incluyeron personas que mientras realizan una vida normal, presentan una PCR no esperada, reciben RCP por los SEM de acuerdo con los protocolos de las sociedades internacionales, pero estas medidas resultan infructuosas y fallece el paciente. Los donantes tipo III de la clasificación de Maastricht eran aquellas personas ingresadas en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en las cuales se limitaba el tratamiento de soporte vital por considerarse fútil de acuerdo con la familia y el equipo médico. En el último grupo, tipo IV, incluyeron a los pacientes ingresados en la UCI en los que se está esperando para completar el diagnóstico de

muerte encefálica, y presentan una PCR antes o durante al este proceso (37). Esta clasificación, a su vez se dividió en donantes DA no controlados (DANC) que incluía a los tipos I y II; y los DA controlada (DAC) que anexionaba los tipos III y IV por su condición de acontecer en un ambiente hospitalario y controlado, normalmente la UCI.

Tabla 1. Clasificación de los donantes fallecidos en asistolia de Maastricht en 1995.

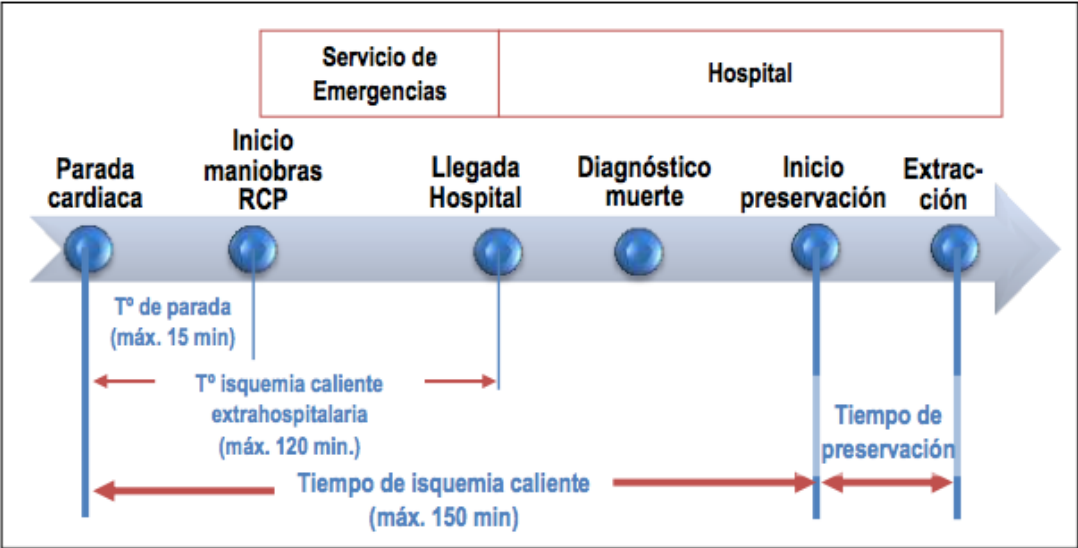
Tipo I	Fallecido a la llegada
Tipo II	Resucitación cardiopulmonar infructuosa
Tipo III	Esperando a la parada cardiaca
Tipo IV	Parada cardiaca mientras se espera al diagnóstico de la muerte encefálica

A pesar de haber establecido una nomenclatura común en la década de los 90, los DA han sido mal clasificados en las publicaciones realizadas por diversos grupos surgiendo en la comunidad científica una gran confusión. Para actualizar y aclarar esta clasificación, un grupo de expertos liderados por la ONT se reunieron en Madrid en el año 2011. En esta adaptación de la clasificación de Maastricht se dividió el tipo II en IIa, cuando la PCR acontece en un medio extrahospitalario, y IIb, cuando ésta ocurre dentro de un hospital, pero de forma inesperada (11, 38).

A nivel mundial se utilizan los DA como fuente de órganos en 22 países. La DA más extendida es la DAC, sobre todo en los países anglosajones. Los DANC ocupan un lugar importante en países como España y Francia, aunque también existen experiencias descritas en otros países como Austria, Bélgica, Italia, Países Bajos y Rusia, pero con una repercusión en la tasa de donación menor (11, 34, 39-42).

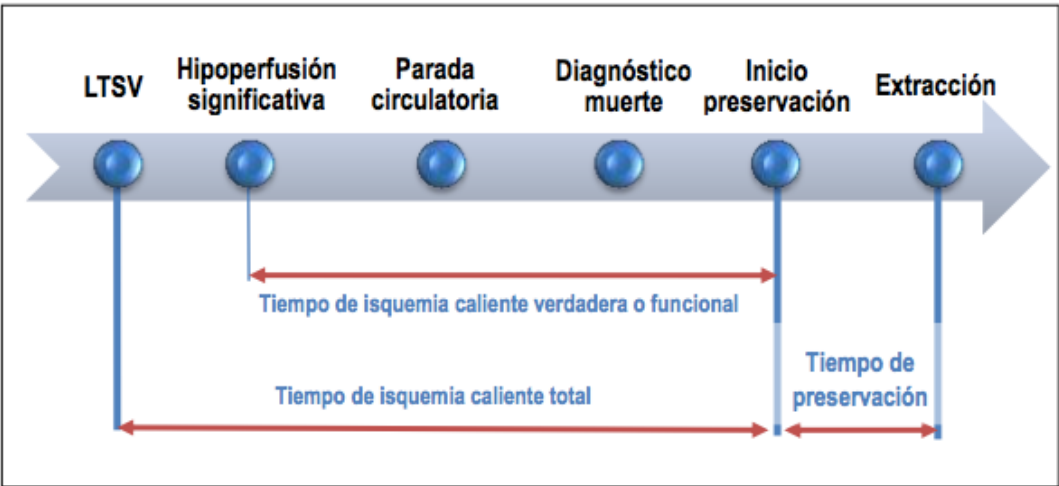
Los DA tienen un periodo de hipoperfusión inevitable que transcurre desde la PCR hasta el inicio de maniobras de preservación de los órganos denominado tiempo de isquemia caliente. Este periodo está asociado a una mayor incidencia de no función primaria (NFP), retraso de la función del injerto (RFI) así como a una supervivencia del injerto inferior (43). El tiempo de isquemia caliente es claramente diferente si se trata de un DANC o de un DAC. Los procedimientos y tiempos admitidos para cada uno de los tipos de DA se muestran en las **Figuras 5 y 6**. Según los datos publicados por la ONT en España el tiempo de isquemia caliente fue de 130 (rango intercuartílico [RIC]: 116-143) minutos para los DANC comparados con los 31 (RIC: 19-57) minutos de los DAC (44). Es decir, durante un periodo de más de dos horas en los DANC los órganos pueden presentar una perfusión no controlada, pudiéndose ser inadecuada. Además, la edad de los donantes tampoco es igual en ambos grupos. Los DANC parecen ser más jóvenes que los DAC ($47,9 \pm 9,7$ vs. $58 \pm 12,7$) (44). Por tanto, no se puede asumir que los resultados de estos dos tipos de DA vayan a ser superponibles dado que los donantes son distintos y sus procesos son diferentes.

Figura 5. Descripción gráfica de los escenarios y de los tiempos en el proceso de la donación en asistolia no controlada propuesto por la Organización Nacional de Trasplantes.



Tº: tiempo; máx: máximo; min: minutos; RCP: Reanimación Cardiopulmonar.

Figura 6. Descripción gráfica de los escenarios y de los tiempos en el proceso de la donación en asistolia controlada propuesto por la Organización Nacional de Trasplantes.



Centrándonos en los programas de trasplante renal de los DANC, existe gran diversidad en cuanto a los criterios de aceptación y mantenimiento del donante tras la PCR, métodos de perfusión de los órganos, así como en los protocolos de inmunosupresión utilizados en los receptores de estos órganos, aumentando la confusión y dificultando la interpretación de los resultados descritos en la literatura (41).

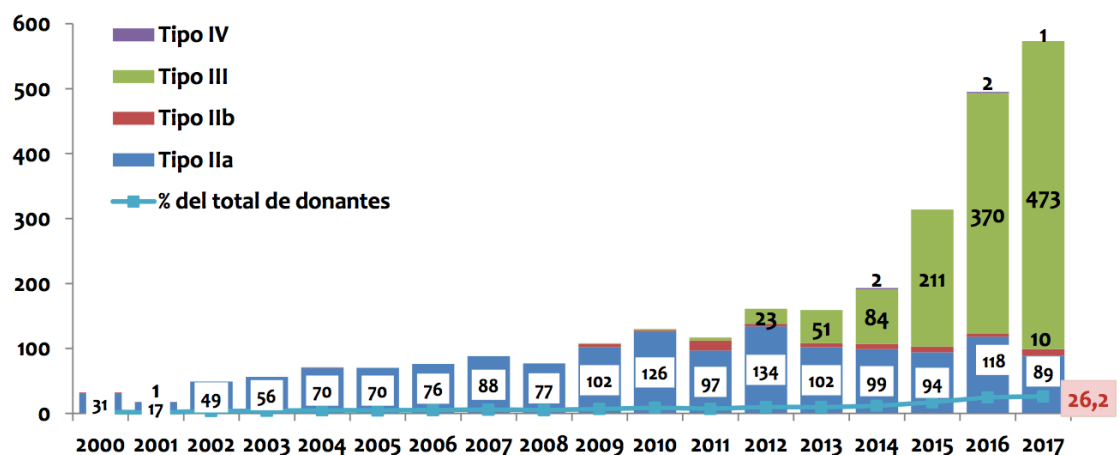
España ha sido un país con una legislación favorable a la donación y al trasplante. En 1979 se legisla la primera Ley de Trasplantes que se basa en el consentimiento presunto *“todos somos donantes si en vida no hemos expresado oposición a la donación”*. En los años sucesivos se aprobaron varios Reales Decretos para actualizar los métodos diagnósticos, así como para recoger la realidad de los distintos tipos de donantes. El Real Decreto 426/1980 regula la extracción de órganos del donante fallecido por criterios neurológicos, el Real Decreto 2070/1999 recoge tanto la extracción de órganos de los DME como los de DANC y en el Real Decreto 1723/2012 incluye por primera vez la DAC en la legislación española. Además en España se dispone de unas recomendaciones científicas específicas recogidas en el *Documento de Consenso Nacional de Donación en Asistolia* creadas por la ONT (11).

La DANC en España se inició en el año 1986 en el Hospital Clinic de Barcelona junto con el SEM de Cataluña, realizando 35 trasplantes renales de 29 donantes en un periodo de 10 años (45). Posteriormente, en los años 1989 y 1990 se consolidaron los programas en Madrid (SAMUR-Hospital Clínico San Carlos) y en A Coruña (061 de Galicia-Complejo Hospitalario Universitario A Coruña) (46, 47). En el año 2005 se inició el programa de DANC en el Hospital Universitario Doce de Octubre en colaboración con el SUMMA 112 y en menor medida con el SESCAM, con la peculiaridad que incluía

potenciales donantes trasladados desde largas distancias en helicóptero hasta el hospital (48). Actualmente también disponen de un programa de DANC en el Hospital Virgen del Rocío, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Hospital Universitario la Fe, Hospital Universitario Sant Joan D'Alacant, Hospital San Pedro de Alcántara y el Donosti Ospitalea (44, 49, 50).

En España, los DANC se consideraban los DA mayoritarios hasta el año 2012, como se muestra en la **Figura 7**, aportando una media de 100 donantes por año. Tras la aprobación de Real Decreto 1723/2012, se abrieron numerosos programas de DAC que aumentaron considerablemente la actividad del trasplante renal de DA, superando en los tres últimos años a los trasplantes renales de DANC.

Figura 7. Clasificación de los donantes fallecidos en asistolia en España desde el año 2000 hasta el año 2017.



Se ha estudiado el potencial de instaurar un programa de DANC en ciudades de diverso tamaño (desde Estados Unidos hasta Santander) concluyendo que su implantación sería viable y constituiría una fuente adicional de donantes (41, 50-52).

Conocer los resultados de los programas de DANC es difícil por diversos motivos. En primer lugar, la mayoría de los artículos publicados de los trasplantes renales de DA versan sobre de los DAC por ser la práctica más expandida o mezclan los resultados tanto de DAC y DANC (27, 33, 35, 40, 43, 53-56). En segundo lugar, debemos tener presente la confusión terminológica que ha dado lugar a catalogar algunos DA como DANC, no siendo realmente de este tipo o aplicando clasificaciones propias de cada centro (57-59). La DANC es un proceso complejo, como describiremos más adelante. Este hecho hace que se realice en pocos lugares, básicamente en el continente europeo (34, 41). Finalmente, las publicaciones que analizan los resultados de los DANC son antiguas, mientras que las series más recientes presentan unos resultados controvertidos en cuanto a la supervivencia del injerto y su función, y en general alcanzan solo un seguimiento a medio plazo (27, 28, 40, 60-63).

7. PROGRAMAS DE TRASPLANTE RENAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCE DE OCTUBRE

7. Programas de trasplante renal del Hospital Universitario Doce de Octubre

El programa de trasplante renal del Hospital Universitario Doce de Octubre se inició en el año 1976, tres años después de la inauguración de dicho hospital. El primer trasplante renal se realizó el día 9 de septiembre de 1976. En 1986 se creó el puesto de Coordinador de Trasplante coincidiendo con el inicio del programa de trasplante hepático. A partir de este momento se iniciaron las extracciones multiórganicas. En 1984 se realizó el primer trasplante renal de donante vivo, y 21 años más tarde se implantó la nefrectomía laparoscópica como la técnica de elección para la extracción del riñón en el donante vivo. Inicialmente el programa se nutría de donantes que fallecían por criterios neurológicos, básicamente pacientes que fallecían por un traumatismo craneoencefálico. En la década de los noventa, ante los buenos resultados que presentaba el programa de trasplante renal, así como el incremento del número de pacientes candidatos a recibir este órgano en la lista de espera, se fueron ampliando los criterios de aceptación de los donantes. En 1993 se realizó un trasplante renal de un donante varón de 45 años que había fallecido por un ACV sin antecedentes de patología renal, que en el momento de la certificación de la muerte encefálica presentaba un fracaso renal agudo secundario a nefrotoxicidad por contraste con una creatinina sérica de 2,1 mg/dL. Tras diez años de seguimiento, el injerto renal permanecía funcionando con una creatinina sérica de 1,3 mg/dL. Con este trasplante se inició el protocolo de donantes con fracaso renal agudo recuperable, que ha alcanzado buenos resultados a largo plazo (64). En 1996 se incorpora al programa el trasplante renal de dos injertos de donantes mayores de 75 años o con edad comprendida entre 60 y 75 años con un

porcentaje de glomeruloesclerosis superior al 15% en la biopsia renal preimplantación. Este programa permitió trasplantar a los receptores mayores de la lista de espera sin competir con el resto de receptores jóvenes (65).

A pesar de ampliar los criterios de los DME e incorporar la donación de vivo, la actividad de trasplante renal era insuficiente para cubrir las necesidades del área sanitaria que abarca el Hospital Universitario Doce de Octubre. La falta de órganos disponibles hizo que los profesionales implicados en la donación se interesaran por otro tipo de donantes, los donantes conocidos en esa época como donantes a corazón parado o DA. Este nuevo desafío se tradujo en la inauguración del programa de DANC en el año 2005. Posteriormente, se incorporó el programa de DAC.

Desde la inauguración del programa de trasplante renal en el año 1976 hasta el mes de diciembre de 2013, periodo en el cual se finaliza la selección de la población que se incluyó en este estudio, se han realizado 3492 trasplantes renales en el Hospital Universitario Doce de Octubre.

1. Donación en asistolia no controlada

El programa de DANC se inauguró en el mes de junio de 2005, aunque el primer trasplante renal se implantó el día 20 de enero de 2006 (48). El programa coordina un gran número de procedimientos y profesionales de diversa índole. En el **Anexo 1** se muestra el protocolo para donación de asistolia no controlada del Hospital Universitario Doce de Octubre. Procedemos a describir el programa a continuación.

Programa de donación en asistolia no controlada

En la **Figura 8** se muestra la secuencia de los distintos escenarios que acontecen en este tipo de donación (11). Se trata de un proceso complejo y tiempo dependiente donde cada eslabón de la cadena debe realizar su cometido perfectamente y en un periodo corto tiempo y previamente consensuado.

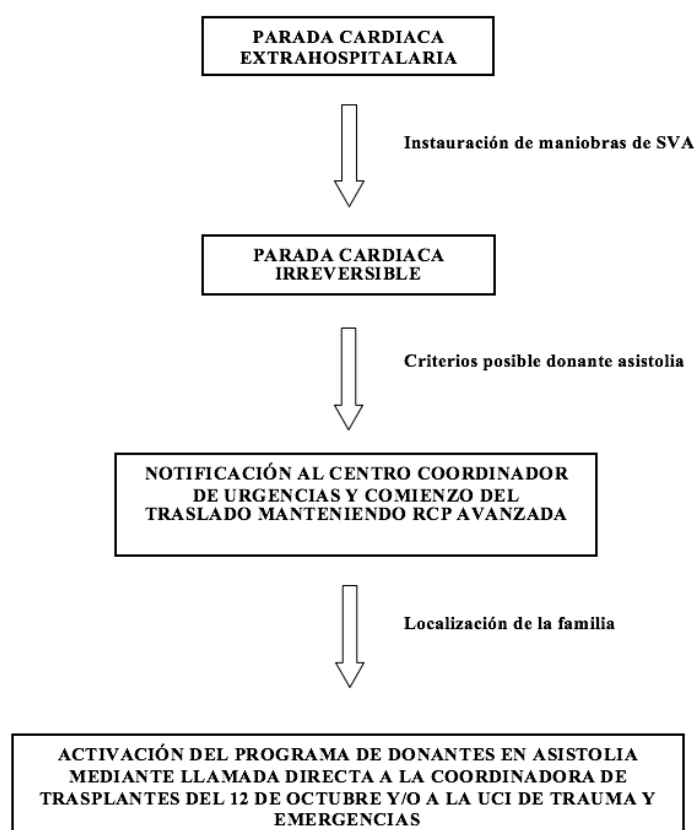
Figura 8. Protocolo pormenorizado del manejo de la donación en asistolia no controlada en el Hospital Universitario Doce de Octubre.

Momento del proceso	Lugar	Personal
0 Parada cardiaca en la calle	↑ Calle	SUMMA 112/SESCAM
1 Posible donante	Calle	SUMMA 112/SESCAM→ Policía, Coordinador
2 Traslado del donante	Calle	SUMMA 112/SESCAM
3 Mientras se traslada	Calle <i>120 min.</i>	Coordinador Intensivista, Perfusionista y Cirujanos
4 Llegada del donante	UVI de Politrauma Box-9	Intensivista, Coordinador, Enfermería, Auxiliares Celador y Seguridad
5 Mientras se traslada a quirófano	En el quirófano de la planta baja	Perfusionista, Cirujanos, Enfermería, Celador y Seguridad
6 Perfusión	Quirófano de la planta baja	Perfusionista, Enfermería Auxiliar, Cirujano y Coordinador
7 Mantenimiento	Quirófano	Perfusionista, Auxiliar, Coordinador y Anestesista.
8 Permiso Familiar	↓ Sala destinada <i>240 min.</i>	Búsqueda familiar previa: Policía Municipal. Información de fallecimiento: Coordinador
9 Extracción de órganos	↓ Quirófano de la planta baja	Equipo extractor, Perfusionista, Enfermería, Anestesista.

min: minutos.

El primer escenario ocurre a nivel extrahospitalario y se muestra en la **Figura 9**. Una persona, *a priori* sana, que se encuentra realizando su vida *habitual* presenta una PCR en la calle, su domicilio, en su trabajo... Esta PCR debe ser presenciada por un testigo que avise inmediatamente al SEM. La hora de la PCR debe ser registrada y es un requisito imprescindible, como veremos posteriormente. En el programa se incluyen dos SEM, el SUMMA 112 y el SESCAM, a nivel de la Comunidad de Madrid y de Castilla-La Mancha, respectivamente. Mientras los testigos esperan a la llegada del SEM, pueden iniciar las maniobras RCP básica si alguno de ellos está instruido en dichas maniobras. El SEM debe llegar para asistir al paciente en un tiempo inferior a 15 minutos y tras su valoración, iniciar las maniobras de soporte vital avanzado (SVA) siguiendo las recomendaciones de las sociedades profesionales internacionales (66). El objetivo principal en este momento es salvar la vida de la persona que ha presentado la PCR. Siguiendo los protocolos de actuación de las sociedades profesionales internacionales, si tras un periodo mínimo de 30 minutos aplicando las maniobras SVA realizado por personal cualificado es imposible restaurar la función cardiorrespiratoria, estas maniobras se consideran infructuosas considerando que el paciente ha fallecido. En este momento y sólo después de evidenciar una PCR irrecuperable tras la instauración de medidas de SVA por profesionales cualificados con una duración prolongada (al menos 30 minutos) y encontrándose el paciente en condiciones de normotermia, se considera como posible donante y se activa el programa de donación de asistolia no controlada (11, 66).

Figura 9. Escenario extrahospitalario de la donación en asistolia no controlada.



RCP: reanimación cardiopulmonar; SVA: Soporte vital avanzado.

Es en este momento se evalúa si el paciente podría ser un potencial donante. En la **Tabla 2** se muestran los criterios que ha de cumplir un paciente para contemplarse como potencial donante. Al igual que ocurre en los DME, los DANC deben cumplir con las condiciones generales para la donación, así como tener un aspecto externo sano que no sea sugestivo de enfermedades que pudieran contagiarse al futuro receptor y no deben tener lesiones sangrantes que condicionen la perfusión de los órganos. Como se ha comentado previamente es fundamental que la PCR haya sido presenciada por un testigo y conocer la hora de la misma, así como registrar la hora de la llegada del SEM para considerar la posibilidad de la donación. Además, se debe estimar el tiempo de

traslado al Hospital Universitario Doce de Octubre. Se permite un tiempo máximo desde la PCR hasta el traslado al hospital de 120 minutos y un periodo desde la PCR hasta el inicio de las maniobras de preservación del donante de 150 minutos en aquellos potenciales donantes trasladados desde grandes distancias en helicóptero por el SUMMA 112 o el SESCAM.

Tabla 2. Criterios para la aceptación de un donante de asistolia no controlada del Hospital Universitario Doce de Octubre.

-
1. Deben cumplir las condiciones generales de la donación con respecto a las enfermedades neoplásicas, sistémicas o transmisibles.
 2. La edad para la donación debe estar comprendida entre 18 y 55 años (en casos seleccionados, se podrán valorar donantes de hasta 60 años).
 3. No sospecha de lesiones sangrantes en abdomen y tórax.
 4. Aspecto externo sano, sin factores de riesgo para VIH.
 5. Hora de la PCR conocida.
 6. Intervalo de tiempo desde que se ha producido la PCR hasta que se han iniciado las maniobras de SVA inferior a 15 minutos.
 7. Intervalo de tiempo desde que se ha producido la PCR hasta el traslado al Hospital Universitario Doce de Octubre debe ser inferior a 90 minutos (en casos seleccionados se permitirá hasta 120 minutos).
 8. Intervalo de tiempo desde que se ha producido la PCR hasta el inicio de maniobras de preservación del donante debe ser inferior a 120 minutos (en casos seleccionados se permitirá hasta 150 minutos).
 9. Causa de la muerte conocida o fácilmente diagnosticable, descartándose agresiones.

PCR: parada cardiorrespiratoria; SVA: Soporte vital avanzado; VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

Si el potencial donante cumple los requisitos descritos previamente, se alerta a la Coordinación de Trasplante Renal del centro hospitalario de referencia, en nuestro caso el Hospital Universitario Doce de Octubre. La llamada inicial es atendida por los

enfermeros de la Coordinación de Trasplante que recogen la siguiente información del SEM y posteriormente la trasladan al coordinador médico de trasplantes:

- Nombre y apellidos, edad, sexo y antecedentes personales, si se conocen, del potencial donante.
- Conocimiento de los hechos por parte de la familia del paciente.
- Lugar de la asistencia, el tiempo aproximado de traslado al hospital, recurso en el que va a ser trasladado (ambulancia o helicóptero) y el SEM que realiza el traslado
- Tiempos: hora de la PCR, hora del inicio de SVA y hora del inicio del traslado al hospital. Tiempo estimado de traslado al hospital.
- Posible causa de la PCR, si se conoce.
- Posibles lesiones hemorrágicas.
- Accesos venosos.
- Estado del tubo endotraqueal (presencia de sangre o restos).
- Pruebas complementarias realizadas: gasometría, test de drogas, tira reactiva del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), ecografía... en función de las posibilidades del SEM.
- Cualquier incidencia que se produzca en la fase extrahospitalaria que pudiera afectar al desarrollo del protocolo.

Debemos tener presente que los potenciales DANC presentan con frecuencia factores de riesgo cardiovascular como pueden ser HTA, diabetes mellitus (DM), dislipemia y tabaquismo, por lo que es imprescindible una selección cuidadosa para

descartar la presencia de ERC ya establecida, así como ser muy estricto con el cumplimiento de los tiempos para evitar posibles daños adicionales en los órganos.

Si el coordinador médico de trasplantes acepta el traslado del potencial donante, éste se realiza mediante ambulancia o helicóptero manteniendo las maniobras de SVA descritas en la **Tabla 3** para garantizar la perfusión de los órganos. El Hospital Doce de Octubre no tiene ninguna restricción en cuanto a la distancia máxima del lugar de la PCR al hospital, únicamente se exige que el tiempo transcurrido desde la PCR hasta que se inicie la preservación del donante sea inferior a 120 minutos (aceptando hasta 150 minutos en casos individualizados), y que el transporte se realice a una velocidad constante evitando aceleraciones y desaceleraciones (velocidad de la ambulancia: 50 kilómetros/hora). Dado que en los SEM disponen de helicópteros, se acepta el traslado de pacientes desde grandes distancias, así como de otras comunidades autónomas (Castilla-La Mancha). En aquellas situaciones en las que la familia no tenga constancia de lo ocurrido (PCR, asistencia del SEM y traslado al hospital del potencial donante), se solicitará ayuda para su localización a las Fuerzas de Seguridad del Estado (Guardia Civil, Policía Nacional o Policía Local).

Tabla 3. Maniobras de soporte vital avanzado para el traslado del potencial donante del Hospital Universitario Doce de Octubre.

-
1. Monitorización continua.
 2. Masaje cardiaco externo (manual o automático) con una frecuencia de 100 compresiones por minuto.
 3. Ventilación mecánica (previa intubación con un tubo orotraqueal del mayor calibre posible) con una FiO_2 de 100%, V_t de 6-10 mL/Kg y una frecuencia ventilatoria de 12-15 ventilaciones por minutos.
 4. Colocación de acceso venoso, siendo de elección el antecubital, evitando el acceso venoso femoral.
 5. Líquidos a infundir: coloides alternando con cristaloides. Evitar la sobrehidratación (evitar infusión de más de 50 cc/kg/h).
 6. Inicio de drogas vasoactivas si fuera necesario.

cc/kg/h: Centímetros cúbicos/Kilogramo de peso/Hora; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno; mL/kg: Milímetros/Kilogramo de peso; V_t : Volumen corriente.

El escenario intrahospitalario se activa mucho antes de la llegada del potencial donante al hospital. Cuando la Coordinación de Trasplantes acepta el traslado, activa el procedimiento notificando la llegada de un potencial DANC a todos los profesionales que se encuentran de presencia física en el hospital implicados en el proceso de la donación. Esto incluye al personal de los servicios de Urgencias, Medicina Intensiva, Nefrología y Cirugía General (médicos, residentes, enfermeros, auxiliares de enfermería, celadores, así como al personal de seguridad). Pero también ha coordinado la llegada al hospital de todo el equipo de trasplante que se encuentra de guardia localizada por si

surgiera un donante (incluye personal del Servicio de Cirugía Cardíaca, Cirugía General, Cirugía Torácica, Inmunología, Microbiología, Urología y equipo de perfusión) que deben llegar al hospital en la mayor brevedad posible (menos de 30 minutos). Es imprescindible que todo el personal implicado en el proceso tenga claro su cometido y lo realice de forma rápida pero ordenada para garantizar su éxito. El equipo de la Coordinación de Trasplantes es la piedra angular de la donación, estando presente y coordinando todos los procesos para asegurar el éxito de la donación y el trasplante.

Cuando el potencial donante llega al hospital, el coordinador médico de trasplante debe constatar que el donante cumple todos los criterios de selección y no presenta ningún criterio de exclusión. Además, debe recopilar toda la información referente al donante y al proceso extrahospitalario (hora de la PCR, hora de llegada de los SEM, duración del SVA, hora de activación como potencial donante, hora del inicio del traslado, llegada al hospital y todas las incidencias que han ocurrido durante el proceso y el traslado) junto con el médico de Medicina Intensiva que posteriormente constatará la muerte por criterios circulatorios. Respecto al mantenimiento del donante, se continúan con las medidas instauradas por el SEM para el transporte indicadas en la **Tabla 3**, y se procede a la canalización de un acceso venoso central (evitando el acceso femoral) y se realizan de diversas pruebas complementarias:

- Extracción de las muestras para el Juzgado de Guardia: muestras de sangre, orina y jugo gástrico.
- Extracción de análisis de sangre: grupo sanguíneo y Rh, hemograma, bioquímica, gasometría venosa y coagulación.
- Extracción de serologías: citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y VIH.

- Extracción de análisis de orina para la determinación de la proteinuria y el test de embarazo.
- Se conservarán otras muestras de sangre para repetir o completar las determinaciones que se consideren oportunas (seroteca, análisis de tóxicos).
- Radiografía de tórax.

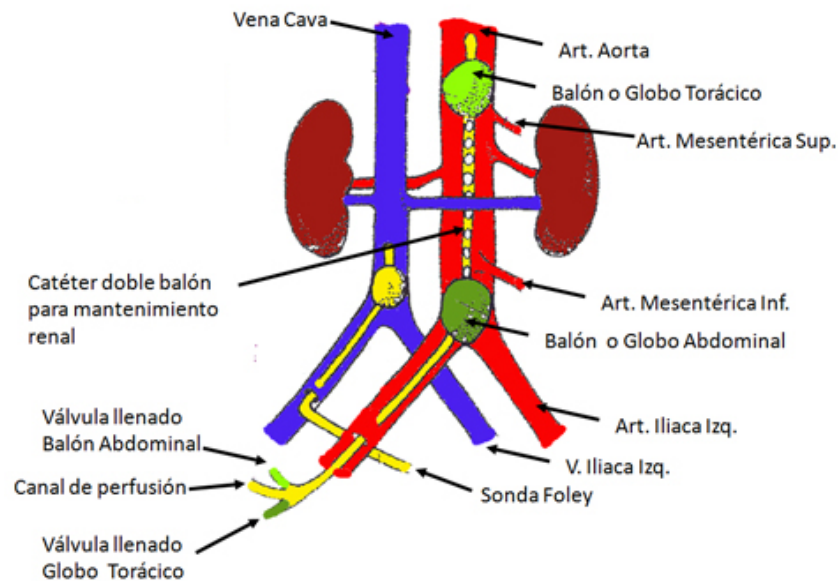
Tras la extracción de estos procedimientos se procede a la anticoagulación del potencial donante con un bolo de heparina sódica al 5% con una dosis de 500 Unidades Internacionales/Kilogramo de peso (UI/Kg) y se transfunde si la hemoglobina estuviera por debajo de 7 gramos/decilitro.

Finalizada la realización de pruebas complementarias, se procede a constatar el fallecimiento por criterios circulatorios del potencial donante por un médico ajeno al programa de trasplante y a la Coordinación de Trasplante, en este caso, el médico intensivista. El Real Decreto 2070/1999 establece que *“la muerte de un individuo podrá certificarse tras la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias o del cese irreversible de las funciones encefálicas”*. El primer de los supuestos, muerte por criterios cardiorrespiratorios, se basa en *“la constatación de forma inequívoca de ausencia de latido cardíaco, demostrado por la ausencia de pulso central o por trazado electrocardiográfico y de ausencia de respiración espontánea, ambas durante un periodo no inferior a cinco minutos desde la retirada de las maniobras de SVA, con una temperatura corporal superior a 32 grados centígrados (°C). En caso contrario se deberán continuar las maniobras de resucitación y de recalentamiento”*. Es decir, durante un periodo mínimo de cinco minutos se suspenden las maniobras de RCP y se observa la ausencia de latido cardíaco, ausencia de pulso central o trazado electrocardiográfico y respiración espontánea en condiciones de normotermia. Si el

paciente cumple con los criterios de fallecimiento de causa cardiorrespiratoria, el intensivista firma la constatación de la muerte y el coordinador médico de trasplantes envía dicho documento junto con la solicitud del inicio de las maniobras de preservación del donante al Juzgado de Guardia (ambos documentos se incluyen en el **Anexo 1**). Temporalmente se reinician las maniobras de SVA hasta el inicio de la preservación. El coordinador médico de trasplantes además establecerá contacto telefónico con Juzgado de Guardia para notificar los documentos enviados. Si el Ilustrísimo Señor Juez de Guardia permite el inicio de la preservación o hay ausencia de respuesta negativa tras 15 minutos desde el momento de su notificación, la legislación española a través del Real Decreto 2070/1999 permite el inicio de las maniobras de mantenimiento del donante.

La preservación del donante se inicia tras la certificación del fallecimiento y la autorización judicial. Existen diversos métodos de preservación, pero en el Hospital Universitario Doce de Octubre siempre se ha utilizado el by-pass cardiopulmonar femoro-femoral con oxigenación de membrana y circulación extracorpórea limitado a la cavidad abdominal en condiciones de normotermia (nECMO) que se muestran en las **Figuras 10 y 11**. Hasta el momento en que se inicie la nECMO, el donante debe mantenerse con las medidas de SVA reiniciadas tras la firma de la constatación de la muerte por causa circulatoria. Se eligió la nECMO como la técnica de mantenimiento del donante porque es la única técnica de preservación del injerto hepático garantizando unos resultados aceptables en este tipo de donantes (11, 67). De un DANC se pueden llegar a obtener dos riñones, un hígado, los dos pulmones y tejidos (córneas, hueso y válvulas).

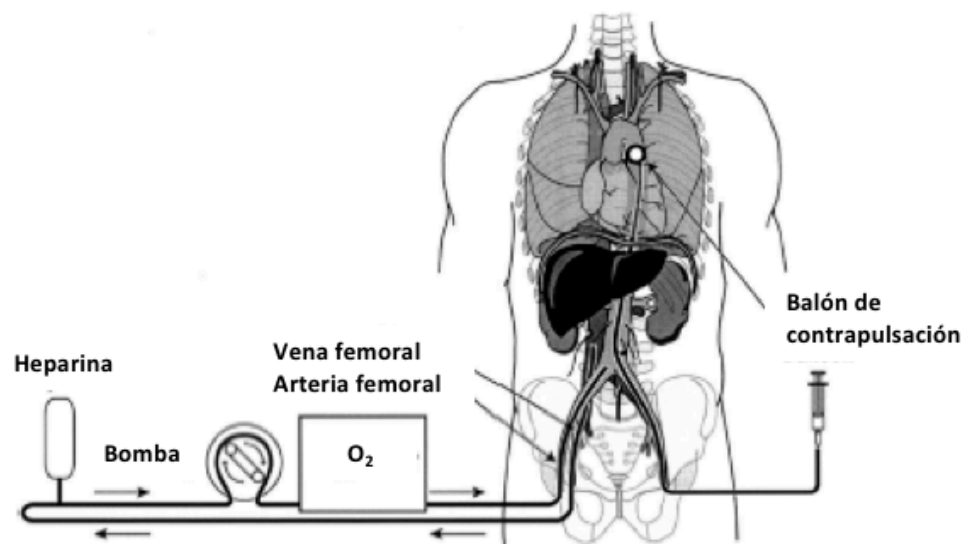
Figura 10. Esquema del circuito de circulación extracorpórea limitado a la región abdominal.



A continuación, se resume el procedimiento para la conexión a la nECMO, se describe en mayor detalle en el **Anexo 1**. En primer lugar, el equipo de cirugía, bien sea de Cirugía General o de Cirugía Cardíaca, procede a la canulación percutánea o mediante disección de la vena y arteria femoral para la conexión al by-pass. La nECMO se basa en la utilización de un circuito de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación asociado a un módulo que mantiene de temperatura a 37°C propulsado por un rodillo o una bomba centrífuga, al que se conectan dos cánulas, una arterial mutiperforada pediátrica de 16 French y de 25 centímetros (cm) de longitud que se une a la arteria femoral y una cánula venosa del mismo grosor y de 75 cm longitud que se conecta a la vena femoral. Para limitar el circuito al territorio de los órganos abdominales se introduce a través de la arteria femoral contralateral un catéter Fogarty con un único balón, que se sitúa a nivel de la arteria aorta torácica supra-diafragmática. Este balón se infla con una solución de suero fisiológico y radiocontraste que permite confirmar

radiológicamente su posición antes del inicio de la recirculación, **Figura 10**. Además, se utiliza un segundo catéter Fogarty venoso para poder bloquear el flujo desde la vena mesentérica superior. El líquido de cebado se compone de 800 mililitros (mL) de cristaloideos (Plasmalyte® 148), 500 mL de coloides (Voluven® 6%), 1 miliequivalente/kilogramo de peso (mEq/Kg) de bicarbonato sódico 1 molar, 250 mL de manitol al 20% (Osmofundina® 20%) y 50 miligramos (mg) de heparina sódica al 1%.

Figura 11. Esquema del by-pass cardiopulmonar femoro-femoral con oxigenación por membrana extracorpórea en condiciones de normotermia.



O₂: oxigenador.

El sistema de nECMO recircula a un flujo de aproximadamente de 4-5 litros/minuto y el oxigenador se mantiene con un flujo de 60-120 mililitros/minuto (ml/min) hasta la entrada definitiva en by-pass, **Figura 11**. Una vez finalizada la canulación y teniendo tanto la solución de cebado como la máquina preparada, se

conecta al potencial donante al by-pass. Para ello se conectan la línea arterial con la arteria femoral y la línea venosa con la vena femoral, se desclaman las líneas y se abren los filtros de aire y oxígeno para conseguir un índice cardiaco de 2,2-2,4 Litros/minuto/metro cuadrado ($L/min/m^2$), con un mínimo de 1,7 y un máximo de 2,5 $L/min/m^2$, respectivamente. Se han establecido estos límites dado que los flujos inferiores a 1,7 $L/min/m^2$ podrían incrementar el riesgo de fallo primario de los injertos, mientras que los flujos superiores a 2,5 $L/min/m^2$ condicionarían hiperemia y daño tisular (11). Posteriormente se inicia la normotermia hasta alcanzar una temperatura de 35-36°C. En todo momento se intenta mantener al donante en las mejores condiciones de perfusión, oxigenación y temperatura. Desde el inicio de la nECMO hasta su retirada se mantiene al potencial donante conectado a un hemofiltro continuo adaptado al circuito, consiguiendo así disminuir la sobrecarga hídrica, aumentar el hematocrito con el consiguiente ahorro de hemoderivados y disminuir los productos de degradación de la respuesta inflamatoria y los factores de necrosis tumoral. Una vez iniciada la nECMO, se suspenden las maniobras de SVA. Durante el tiempo que el donante permanezca conectado a la nECMO se realizan determinaciones analíticas seriadas que incluyen bioquímica con valoración de la función renal, hepática, equilibrio ácido-base y hemograma, cada 30 minutos. De este modo se pueden realizar las correcciones necesarias. Se debe heparinizar el sistema cada 90 minutos con una dosis de 250 UI/kg.

La retirada de la nECMO se realiza cuando hayan transcurrido un máximo de 4 horas desde el inicio de su conexión o antes de este periodo cuando: se acepte la donación, se rechace la donación o sea imposible mantener un flujo de perfusión adecuado. Para ello se bajará el flujo, se claman las líneas arterial y venosa para iniciar su retirada.

Paralelamente a este proceso, se localiza y se traslada a la familia del potencial donante al hospital para realizar la entrevista familiar. Esto debe ser en el menor tiempo posible y con un límite máximo de 4 horas, puesto que este es el periodo máximo que se puede preservar al donante mediante nECMO sin incurrir en incrementar los riesgos para los órganos. Si no se logra localizar a la familia en menos de 4 horas, se desconecta al donante de la nECMO y se descarta como donante de órganos. Para evitar esta situación diversos cuerpos de seguridad (Policía Local, Policía Nacional) colaboran en la labor de localizar a los familiares.

La entrevista familiar consta de diversas etapas. En primer lugar, se comunica el fallecimiento del paciente, explicando a la familia toda la información de lo acontecido. Esto debe realizarse de forma transparente, veraz, inteligible y adaptando la información en función de las circunstancias y necesidades de la familia. Se debe incidir en que se han realizado todos los procedimientos indicados para salvar la vida del paciente, pero lamentablemente no ha sido posible. En este momento, se investiga sobre los antecedentes personales y familiares del potencial donante, y se espera un periodo tiempo para que comprendan que de forma brusca e inesperada su familiar ha fallecido a pesar de haber instaurado todas las medidas oportunas para intentar salvarle la vida. En un segundo tiempo, se plantea la posibilidad de la donación de órganos y tejidos, explicando que ya se han iniciado maniobras de preservación del paciente mediante la nECMO. Es importante preguntar sobre la voluntad de donación del fallecido y facilitar la visita del cadáver si la familia lo desea. Si la familia firma el consentimiento para la donación, éste se remite al Juzgado de Guardia junto con la solicitud de la extracción de los órganos y tejidos, el informe del ingreso, la historia clínica del donante y las circunstancias del fallecimiento. En caso de que la familia

rechaza la donación, se retiran las medidas de preservación y se traslada al fallecido al Instituto Anatómico Forense de Madrid para proceder a la realización de la autopsia del cadáver, dado que corresponde al médico forense establecer las causas de la muerte y firmar el certificado de defunción al tratarse de un procedimiento judicial.

En caso de acceder a la donación, del donante real se podrían extraer hasta cinco órganos (dos riñones, un hígado, dos pulmones) y diversos tejidos (córneas, segmentos vasculares y óseos). Se realiza la extracción multiorgánica mediante una laparotomía media xifopubina que permite la inspección de los órganos, así como la infusión de la solución de preservación con líquido de Wisconsin con hielo al campo quirúrgico para facilitar el enfriamiento de los órganos abdominales. Una vez se encuentran los órganos perfundidos y enfriados, se realizará la extracción del hígado y posteriormente de ambos riñones. La valoración macroscópica renal por parte de los equipos de Urología, Nefrología y del coordinador médico de trasplantes es fundamental para determinar la viabilidad de los órganos dado que se trata de un grupo de profesionales con amplia experiencia en este tema.

Una vez extraídos los riñones, se inicia la preservación estática fría y el tiempo de isquemia fría. Esta preservación consiste en conservar el órgano en un recipiente estéril, rodeado por líquido de preservación, en el Hospital Doce de Octubre se utiliza la solución de Wisconsin, a una temperatura de 4º C hasta el momento de la implantación y reperusión del órgano en el receptor.

Durante todo el proceso se registran los tiempos de cada periodo, así como los órganos extraídos en la hoja de *“Recogida de datos de Donante a Corazón Parado en Quirófano”* incluida en el **Anexo 1**. Aquellos donantes que excedan los tiempos

establecidos por el programa serán rechazados, por estar asociados con peores resultados.

En el protocolo de DANC se es estricto con el cumplimiento de los criterios descritos en la **Tabla 2**. Pero además en este programa se intenta reducir al máximo el tiempo de isquemia fría, disponiendo de un quirófano de urgencia para la realización del trasplante renal en cualquier momento del día.

Selección del receptor:

- Se incluyen pacientes con ERC estadio V de la clasificación *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) en tratamiento renal sustitutivo, bien sea hemodiálisis o diálisis peritoneal (68). Únicamente en el supuesto de que no hubiera receptores con dichas características, se ofertarían los órganos a la ONT y en caso de no ser aceptados por otros centros, se seleccionarían pacientes con ERC estadio V en situación prediálisis.
- Se seleccionan pacientes que no hayan recibido previamente un trasplante renal como tratamiento renal sustitutivo. Únicamente en el supuesto que no hubiera receptores disponibles y no fueran aceptados por otros centros, ver apartado previo, se seleccionan a los pacientes que presentaran como antecedente personal haber recibido un primer trasplante renal. En este supuesto sólo se elegirían a aquellos que no hayan perdido el trasplante renal previo por razones inmunológicas. No se implantan los riñones de DANC a ningún receptor que tenga como antecedente personal haber recibido dos o más trasplantes renales.
- La edad del receptor debe ser superior a 18 años.

- Se prioriza a los receptores con edad similar a la del donante con un margen de 10 años de diferencia.
- Se adecua el peso del receptor al peso del donante aceptando una diferencia máxima de 10 kilogramos (kg) para evitar la desproporción de tamaño.
- Se selecciona positivamente a los pacientes que tienen un tiempo de tratamiento renal sustitutivo en forma de diálisis más prolongado.
- Los receptores deben tener una fracción de eyección superior al 50%.
- El grupo sanguíneo del receptor debe ser isogrupo respecto al grupo sanguíneo del donante.
- Los receptores se eligen sin conocer compatibilidades frente a los antígenos leucocitarios humanos (HLA), ya que en el momento de la selección se desconoce el tipaje del HLA del donante. Por tanto, se seleccionan a los receptores de bajo riesgo inmunológico (que no presentan anticuerpos anti HLA positivos, ni han perdido un trasplante renal previamente por causas inmunológicas) para evitar la presencia de anticuerpos donantes específicos.
- La prueba cruzada, realizada mediante citotoxicidad mediada por complemento, debe ser negativa.
- Se priorizan todos aquellos pacientes con graves problemas en diálisis, como puede ser la falta de acceso vascular con imposibilidad de realizar diálisis peritoneal o una mala tolerancia psíquica o física a la diálisis.

Además, los receptores deben cumplir con las contraindicaciones generales para la donación:

- Pacientes con enfermedad neoplásica actual, o antigua con riesgo de recidiva con el tratamiento inmunosupresor.

- Receptores con aterosclerosis con afectación grave (estenosis y/o calcificaciones masivas) del sector aorto-iliaco.
- Receptores con enfermedad coronaria inestable. Se definió enfermedad coronaria inestable como aquel paciente que presenta clínica anginosa no controlada, sin coronariografía o sin tratamiento.
- Todas aquellas personas con afectación cerebral vascular con déficits incapacitantes.
- Se considera una contraindicación relativa para recibir un trasplante renal presentar una enfermedad infecciosa activa o en fase de tratamiento, así como la presencia de malformaciones o alteraciones de la vía urinaria o de los riñones propios que impidan la realización del trasplante (poliquistosis renales gigantes, cirugía previa de la vía urinaria, litiasis, hiperplasia prostática, etc..) que deberían corregirse antes de la inclusión del receptor en lista de espera de trasplante.

2. Donación por criterios neurológicos

El primer trasplante renal realizado en el Hospital Universitario Doce de Octubre fue en 1976. El donante era un varón de 25 años fallecido por un traumatismo craneoencefálico. La extracción renal y la implantación fue realizada por el Servicio de Urología en el mismo centro. Se implantó el injerto renal a un receptor de 28 años de edad. El injerto cursó con función renal inmediata y no presentó ninguna complicación en el postrasplante inmediato.

Actualmente el programa de trasplante renal de DME ha permitido realizar más de tres mil trasplantes renales en el Hospital Doce de Octubre de Madrid.

Programa de donación por criterios neurológicos

Respecto a la edad del donante, no existe un límite superior establecido. En los donantes con edad superior a 60 años, se realiza una biopsia renal en el momento de la extracción renal que se procesa mediante congelación midiendo el grado de glomeruloesclerosis. Durante un periodo del programa se estableció que, si el donante tenía más de 60 años con un grado de glomeruloesclerosis superior al 15% y en los donantes con edad superior a 75 años, debía realizarse un implante doble. Actualmente estos criterios no están vigentes, y en caso de tener un donante con una edad superior a 70 años juntos con los datos de la biopsia renal (grado de glomeruloesclerosis), se evalúan otra información como la función renal y los antecedentes personales del donante para decidir si se realiza un implante renal único o finalmente el órgano se desecha. Sí existe un límite inferior en la edad del donante, en el Hospital Doce de

Octubre no se implantan riñones de donantes con edad inferior a 14 años en receptores adultos.

Los donantes con HTA y/o DM no se excluyen como donantes renales siempre que se excluya la afectación renal por dichas enfermedades.

Se excluyen todos aquellos potenciales donantes que presentan neoplasias potencialmente metastatizantes (incluidos los tumores de sistema nervioso central), una sepsis no controlada con fracaso multiórganico o entre sus antecedentes figura una ERC de cualquier etiología. Por el contrario, no se excluyen los donantes que presenta un fracaso renal agudo de causa fácilmente diagnosticable y reversible.

La presencia de una serología positiva tanto para VHC y/o VHB también suponen una contraindicación relativa, siendo práctica habitual del centro implantarlos en receptores con infecciones activas por dichos virus, respectivamente. A día de hoy esta directriz está siendo reevaluada por las evidencias que aportan los nuevos fármacos del tratamiento del VHC. Algunos autores han sugerido la implantación de riñones de donantes con serología y carga viral positiva para VHC en receptores con serología negativa (69-71).

Los órganos que presentan malformaciones u otras lesiones renales, ya bien sea en el riñón o en su vascularización, condicionan una contraindicación relativa para su implante que debe ser individualizada en cada caso.

Selección del receptor

- Se incluyen pacientes con ERC estadio V de la clasificación KDIGO en diálisis, ya bien sea hemodiálisis o diálisis peritoneal (68).

- Se incluyen tanto pacientes que no hayan recibido previamente un trasplante renal como tratamiento renal sustitutivo como los que sí lo han recibido, sin ningún tipo de exclusión.
- La edad del receptor debe ser superior a 18 años.
- Se prioriza a los receptores con edad similar a la del donante con un margen de más/menos 10 años de diferencia.
- Se adecua el peso del receptor al peso del donante para evitar la desproporción entre ambos.
- Se seleccionan positivamente a los pacientes que tienen mayor tiempo en diálisis como tratamiento renal sustitutivo.
- Los receptores tienen que tener una fracción de eyección superior al 50%.
- El grupo sanguíneo del receptor debe ser isogrupo respecto al grupo sanguíneo del donante.
- Los receptores se eligen teniendo en cuenta las compatibilidades HLA con el donante para minimizar el riesgo de rechazo humoral. El objetivo es buscar la menor incompatibilidad HLA posible, teniendo en cuenta los criterios previamente descritos respecto a la edad y que no exista una gran desproporción entre el peso del donante y del receptor.
- Se priorizan todos aquellos pacientes con graves problemas en diálisis, como la falta de acceso vascular con imposibilidad de realizar diálisis peritoneal o una mala tolerancia psíquica o física a la diálisis.
- La prueba cruzada, realizada mediante citotoxicidad mediada por complemento, debe ser negativa.
- Quedan excluidos para recibir un trasplante renal:

- Las personas con enfermedad neoplásica actual, o antigua con riesgo de recidiva con el tratamiento inmunosupresor.
- Todos los pacientes con aterosclerosis con afectación grave (estenosis y/o calcificaciones masivas) del sector aorto-iliaco.
- Las personas con enfermedad coronaria inestable, definida previamente.
- Los pacientes con afectación cerebral vascular con déficits incapacitantes.
- Se considera una contraindicación relativa para recibir un trasplante renal presentar una enfermedad infecciosa activa o en fase de tratamiento, así como la presencia de malformaciones o alteraciones de la vía urinaria o de los riñones propios que impidieran la realización de un trasplante (poliquistosis renal, cirugía de la vía urinaria, litiasis, hiperplasia prostática, etc..) que deberían corregirse antes de la inclusión del receptor en lista de espera de trasplante.

8. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

8. Hipótesis y objetivos

1. Justificación del trabajo

El trasplante renal es el mejor tratamiento renal sustitutivo para la ERC avanzada mejorando la supervivencia de los pacientes, su calidad de vida y reduciendo los costes económicos y sociales de la ERC y sus tratamientos. Este beneficio es más acentuado en los pacientes jóvenes que se encuentran en la lista de espera para recibir un órgano (1-6).

La principal limitación para trasplantar a los pacientes de la lista de espera es la falta de órganos. Este desequilibrio entre la oferta y la demanda es más acentuado en la franja de edad de los receptores jóvenes, dado que en los últimos años ha disminuido el número de donantes jóvenes al disminuir mortalidad por traumatismos craneoencefálicos, concretamente los accidentes de tráfico y laborales (8, 9).

Para solucionar este problema se ha potenciado la donación de vivo, así como se ha recurrido a los DA. Los DA pueden clasificarse como DAC y DANC. Los primeros suelen presentar una mayor edad por lo que no terminan de resolver la demanda de órganos para los pacientes jóvenes de la lista de espera. Los DANC son personas sanas y jóvenes que realizan una vida normal y fallecen de forma inesperada por una PCR no recuperada tras instaurar medidas de RCP.

La implantación de los programas de DANC podrían mejorar la supervivencia, la calidad de vida y reducir los costes de la ERC avanzada, sobre todo a nivel de los pacientes jóvenes de la lista de espera. Pero para plantear esta posibilidad debemos asegurarnos que los resultados de este tipo de programas son equivalentes a los

resultados de los mejores donantes fallecidos, los DME que cumplen con los criterios estándar, en cuanto a la supervivencia del receptor, la supervivencia del injerto renal, así como la función que adquiere el injerto y las complicaciones posteriores que aparecen en el periodo del postrasplante tanto inmediato como tardío.

2. Hipótesis del trabajo

1. Hipótesis nula principal: Los trasplantes renales de los DANC tienen una supervivencia del injerto, tanto global como censurada por la muerte del receptor, igual a la de los trasplantes renales de DME que cumplen los criterios estándar de la donación definidos por la UNOS tras un seguimiento de 10 años (18).
2. Hipótesis nula secundaria: La supervivencia de los receptores de los trasplantes renales de DANC tienen una supervivencia igual a la de los receptores de los trasplantes renales de DME que cumplen con los criterios estándar de la donación definidos por la UNOS después de un seguimiento de 10 años (18).

3. Objetivos del trabajo

1. Comparar la supervivencia del injerto renal, tanto global como censurada por la muerte del receptor, de una cohorte de pacientes trasplantados renales de DANC con otra cohorte de pacientes trasplantados renales de DME que cumplen los criterios estándar para la donación propuestos por la UNOS tras 10 años de seguimiento (18).
2. Analizar los factores asociados a la pérdida del injerto censurado por la muerte del receptor a los 10 años de seguimiento en una cohorte de trasplantes renales de DANC.
3. Comparar la supervivencia del receptor de una cohorte de pacientes trasplantados renales de DANC con otra cohorte de pacientes trasplantados renales de DME que cumplen los criterios estándar para la donación propuestos por la UNOS tras 10 años de seguimiento (18).
4. Analizar los factores asociados al fallecimiento del receptor en una cohorte de pacientes trasplantados renales de DANC a los 10 años de seguimiento.
5. Comparar la función renal del injerto medida como filtrado glomerular en una cohorte de pacientes trasplantados renales de DANC con la de otra cohorte de pacientes trasplantados renales de DME que cumplen los criterios estándar de la donación propuestos por la UNOS tras 10 años de seguimiento (18).
6. Cuantificar la proteinuria medida como proteinuria en orina de 24 horas en una cohorte de pacientes trasplantados renales de DANC y compararla con la de una cohorte de pacientes trasplantados renales de DME que cumplen

con las condiciones estándar de la donación propuestos por la UNOS tras 10 años de seguimiento (18).

7. Describir la incidencia de NFP, RFI y rechazo agudo probado por biopsia durante el primer año del trasplante, en dos cohortes de pacientes trasplantados renales: una de DANC y otra de DME que cumplen los criterios estándar de la donación propuestos por la UNOS (18).
8. Analizar la repercusión de un programa de DANC en el Hospital Universitario Doce de Octubre en el programa de trasplante renal de dicho hospital.

9. METODOLOGÍA

9. Metodología

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de observacional de cohortes prospectivo unicéntrico. Se compararon los resultados obtenidos en una cohorte de pacientes trasplantados renales de DANC con los resultados de otra cohorte de trasplantes renales de DME que cumplieran con los criterios estándar para la donación propuestos por la UNOS, todos ellos realizados entre enero de 2005 y diciembre de 2013 en el Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid (18). Los pacientes se siguieron durante un periodo de 10 años o hasta el regreso a diálisis, retrasplante, fallecimiento del receptor o pérdida de seguimiento.

2. Población del estudio

Cohorte de pacientes trasplantados renales de DANC

Se incluyeron todos los pacientes que recibieron un trasplante renal procedente de un donante fallecido por criterios circulatorios del tipo II de la clasificación de Maastricht realizados entre el enero de 2005 hasta diciembre de 2013 en el Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid. A partir de este momento nos referiremos a este grupo como trasplante renal de DANC.

Criterios de inclusión:

- Todos aquellos trasplantes renales procedentes de un DANC del Hospital Universitario Doce de Octubre, es decir, que el donante hubiera sido valorado,

seleccionado y preservado mediante nECMO en dicho hospital durante el periodo de tiempo 2005-2013.

Criterios de exclusión:

- Aquellos trasplantes renales cuyo DANC hubieran sido valorados, seleccionados y/o preservados en otros hospitales.
- Aquellos trasplantados renales de DANC cuyo donante hubiera sido valorado, seleccionado y preservado en el Hospital Universitario Doce de Octubre, pero cuya implantación se hubiera realizado en otro centro sanitario.

En total se incluyeron un total 237 de trasplantes renales.

Cohorte de pacientes trasplantados renales de DME que cumplían los criterios estándar para la donación

Se seleccionó una cohorte de 237 pacientes consecutivos que recibieron un primer trasplante renal procedente de un DME que cumplían con los criterios estándar para la donación propuestos por la UNOS realizados entre enero de 2005 hasta diciembre de 2013 en el Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid (18).

Criterios de inclusión:

- Todos aquellos trasplantes renales procedentes de un DME cuyo donante fue valorado y seleccionado en el Hospital Universitario Doce de Octubre durante el periodo de tiempo 2005-2013.
- Los DME debían cumplir los criterios de los donantes estándar definidos por la UNOS (18):
 - Edad inferior a 50 años.

- Si la edad se encontraba entre 50-60 años, el donante no debía cumplir más de uno de los siguientes criterios: antecedente personal de HTA, causa del fallecimiento fuera un ACV y creatinina sérica en el momento de la extracción de $> 1,5$ mg/dL.
- Los trasplantes renales debían haberse realizado en el Hospital Universitario Doce de Octubre.
- Los receptores no debían haber recibido un trasplante renal previamente.
- Los receptores no debían ser hiperinmunizados (definido como una reactividad frente al panel [PRA] inferior al 50%).

Criterios de exclusión:

- Donantes con creatinina sérica en el momento de la extracción superior a 1,2 mg/dL.
- Receptores portadores de otro trasplante de órganos sólido.
- Receptores de trasplantes multiorgánicos de forma simultánea.
- Receptores con serología positiva para la infección por virus de la Hepatitis C.

3. Preservación del donante

Cohorte de pacientes trasplantados renales de DANC y DME

Todos los órganos fueron preservados mediante preservación estática fría. Esta técnica consiste en colocar el injerto renal en un recipiente estéril bañado por el líquido de preservación de Wisconsin a una temperatura de 4°C hasta el momento de la cirugía. El tiempo que permanece el órgano con esta preservación se denomina tiempo de isquemia fría. Se inicia en el momento del clampaje vascular en el donante y se finaliza

en el momento del desclampaje una vez implantado el órgano en el receptor. Dado que se ha descrito que los órganos de DA podrían ser más susceptibles a la injuria causada por el tiempo de isquemia fría prolongado, en el programa de DANC se minimiza este tiempo todo lo posible por protocolo (72). Para ello se realiza la cirugía de este tipo de trasplante de forma urgente. Es fundamentalmente recordar que, al acortar el tiempo de isquemia fría no se dispone en el momento de la selección del receptor del tipaje HLA del donante. Por este motivo, en los trasplantes renales de DANC se seleccionan receptores de bajo riesgo inmunológico. La medida de reducir el tiempo de isquemia fría no se toma en los trasplantes renales de DME. Para que ambas cohortes fueran comparables en cuanto al riesgo inmunológico, se estableció que los receptores de los DME también fueran de riesgo inmunológico bajo (se incluyeron únicamente primeros trasplantes renales, no hiperinmunizados y con serología para el VHC negativa).

En ningún riñón se utilizó máquina de perfusión hipotérmica pulsátil para su preservación.

4. Protocolo quirúrgico

La técnica quirúrgica para la implantación del injerto renal fue similar en ambos tipos de donantes. El riñón se implantaba en la fosa iliaca contralateral a su disposición anatómica, siempre que sea posible, para que la vía urinaria quedara en posición anterior de cara a facilitar la resolución de cualquier complicación que pudiera surgir en esta vía a lo largo de su evolución. Se realizaba la incisión ilio-inguinal de Gibson para preservar los músculos rectos del abdomen. Posteriormente, se hacía una disección por planos hasta acceder a los vasos ilíacos. Inicialmente se realizaba la anastomosis venosa

termino-lateral de la vena del donante con la vena ilíaca externa. En los casos que no fuera posible realizar la anastomosis en este lugar, se podría utilizar la vena ilíaca común. En segundo lugar, se hacía la anastomosis arterial uniendo la arteria del donante con la arteria ilíaca externa a nivel termino-lateral. En función de la calidad de la arteria del receptor, así como la presencia de parche arterial en la arteria renal del donante podían existir algunas variantes como la unión termino-terminal a la arteria ilíaca interna o termino-lateral a la arteria ilíaca común. Finalmente se procedía a realizar la derivación de la vía urinaria uniendo el uréter del injerto a la vejiga del receptor utilizando un implante transvesical sin técnica antirreflujo. Se implantaba un catéter ureteral doble “J” en los casos seleccionados según el criterio de los urólogos que realizan la cirugía del trasplante.

La única diferencia entre la implantación de un riñón de un DME y un DANC fue que en este último caso se minimiza el tiempo de isquemia fría como se ha explicado previamente. Es decir, el trasplante renal de estos donantes se realizaba de forma urgente tras haber seleccionado al receptor y disponer de la prueba cruzada negativa sin esperar al tipaje HLA del donante.

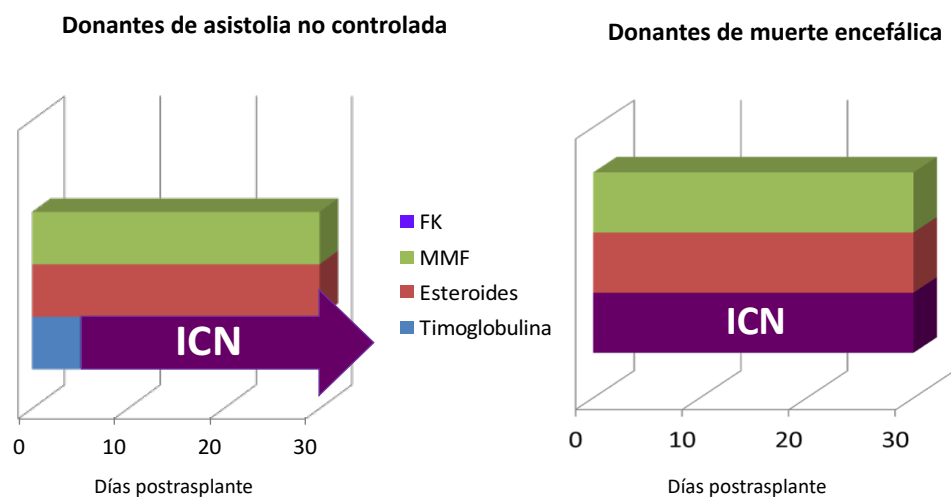
5. Inmunosupresión

Cohorte de pacientes trasplantados renales de DANC

El protocolo inmunosupresor de los pacientes que recibieron un trasplante renal de DANC fue diseñado para minimizar los daños producidos por la hipoperfusión que presentan estos órganos, así como para reducir la nefrotoxicidad por los inhibidores de

la calcineurina durante los primeros días del trasplante, ver **Figura 12**. Teniendo en cuenta todos estos datos, se definió la siguiente pauta inmunosupresora:

Figura 12. Esquema del protocolo inmunosupresor de los trasplantes renales de donantes fallecidos del Hospital Universitario Doce de Octubre.



- Inducción con anticuerpos depleccionantes de linfocitos: concretamente con timoglobulina con una dosis inicial de 1,5 miligramo/kilogramo de peso (mg/kg) hasta completar un total de 5-7 dosis. Los pacientes recibieron premedicación para evitar el síndrome de lisis celular con paracetamol 1 gramo y dexclorfeniramina 5 miligramo. El ajuste de la dosis de timoglobulina se realizó en función de la evolución del hemograma: si existía un descenso superior al 30% de las series hematológicas, se reducía un 25% de la dosis del fármaco. Antes de la administración de la timoglobulina, se realizaba una prueba cutánea para descartar alérgias. La prueba se realizó preparando la timoglobulina a una

concentración de 25 miligramo/5 mililitro, se extrajo 0,1 centímetro cúbico (cc) que se mezcló en una jeringa de insulina de 1 cc suplementando el resto del continente con 0,9 cc de suero salino. Se realizó una introducción subcutánea de la solución y se esperó entre 15-30 minutos. Si aparecía urticaria o induración, la prueba se consideraba positiva y se contraindicaba la administración de timoglobulina.

- En caso de presentar una contraindicación para la administración de timoglobulina, bien sea por presentar el paciente una prueba cutánea positiva u otra contraindicación médica, los pacientes recibían dos dosis de un anticuerpo monoclonal anti-CD25 llamado basiliximab (Simulect®). Las dosis se administraban el día de la intervención quirúrgica y el cuarto día del postrasplante.
- Inhibidor de la calcineurina: se seleccionó el tacrolimus como tratamiento de elección. El inicio precoz del tacrolimus en el contexto de un daño isquémico secundario a la hipoperfusión podría demorar la recuperación de la función del injerto debido a la vasoconstricción y nefrotoxicidad de dicho fármaco (72). Por este motivo se decidió demorar el inicio del tacrolimus hasta el quinto-séptimo día del postrasplante inmediato, momento en el que se finalizaba la administración de la timoglobulina. La dosis elegida de inicio fue de 0,2 mg/kg de peso, que se ajustaba para mantener unos niveles medidos en valle de 8-10 ng/dL (nanogramo/decilitro). En los pacientes en los que no se administraba timoglobulina, se iniciaba el tratamiento con tacrolimus desde el mismo día de la intervención quirúrgica.

- Esteroides: todos los pacientes recibieron una pauta con 6 metil-prednisolona (Solu Moderin®) de 2 mg/kg de peso al realizar la incisión quirúrgica y 2 mg/kg de peso al reperfundir el órgano (desclampaje de arteria y vena renal una vez finalizadas las anastomosis vasculares). Posteriormente los pacientes recibieron 0,5 mg/kg de peso durante el primer mes del postrasplante. Se descendieron 5 mg cada tres semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5 mg al día.
- Antiproliferativo: de elección fue el micofenolato. En casos seleccionados (intolerancia al fármaco, obesidad, problemas derivados por la herida quirúrgica, ...) se sustituyó por azatioprina.

Cohorte de pacientes trasplantados renales de DME que cumplían los criterios estándar para la donación

El esquema del protocolo inmunosupresor se muestra en la **Figura 12**. Se procede a describir de forma pormenorizada:

- Inducción: los receptores de un trasplante de DME de bajo riesgo inmunológico (primeros trasplantes, no hiperinmunizados, ...) no reciben inducción en el Hospital Doce de Octubre. En casos seleccionados, como puede ser por requisito para incluir al paciente en un ensayo clínico, se realizó inducción con dos dosis de un anticuerpo monoclonal anti-CD25 llamado basiliximab (Simulect®), el día de la intervención quirúrgica y el cuarto día postrasplante. Ningún paciente recibió tratamiento con timoglobulina.
- Inhibidor de la calcineurina: se usaron tanto tacrolimus como ciclosporina, según criterios del médico tratante. El inicio del inhibidor de la calcineurina se realizó

desde el mismo día de la cirugía del trasplante. Los niveles objetivo medidos en valle fueron de 8-10 ng/dL para el tacrolimus y 200-250 ng/dL para la ciclosporina.

- Esteroides: fue superponible a la de los trasplantados renales de DANC.
- Antiproliferativo: la política para la elección del antiproliferativo fue similar a la de los receptores de un trasplante de un DANC.

6. Profilaxis antibiótica

Todos los pacientes recibieron profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol durante 9 meses, así como 4 dosis de cefazolina en el postrasplante inmediato. Aquellos pacientes que presentaron un elevado riesgo de primoinfección y/o reactivación para CMV bien sea por presentar un estatus donante/receptor positivo/negativo o bien por recibir como tratamiento de inducción timoglobulina, recibieron tratamiento con valganciclovir a dosis profilácticas ajustado a su función renal durante 3-6 meses.

7. Seguimiento en el periodo postrasplante

Postrasplante inmediato

El manejo en el postoperatorio inmediato fue similar en ambos grupos. Se mantuvo al receptor con ligera sobrecarga hidrosalina y se evitó la ultrafiltración excesiva en el caso de precisar alguna sesión de hemodiálisis, para evitar los episodios de isquemia del injerto por bajo gasto.

Respecto a los estudios complementarios, en las primeras 48 horas se realizó una prueba de control de la perfusión del injerto mediante gammagrafía con isótopos y en las primeras 72 horas se realizó un primer ecodoppler renal que se repetía de forma semanal hasta que el injerto fuera funcional. También se realizó una ecografía renal para descartar presencia de otras complicaciones como puede ser la presencia de colecciones o hematomas periinjerto en las primeras 48 horas.

El protocolo de biopsia del injerto en el postrasplante inmediato fue diferente entre ambos tipos de donantes. En el caso de los injertos procedentes de DME, si el trasplante cursaba con RFI hasta el día decimocuarto, se procedía a la realización de una primera biopsia renal para descartar rechazo agudo. En el caso de los trasplantes de DANC, dado que el RFI es muy frecuente y de duración prolongada, se esperaba hasta el vigesimoprimer día del postrasplante para realizar la primera biopsia renal y descartar patología asociada. En ambos casos, la fecha de la primera biopsia renal se adelantaba si el receptor mostraba francos signos de rechazo agudo como pudiera ser fiebre, dolor en el injerto, deterioro de la función renal, disociación en la evolución respecto al riñón contralateral o positivización de los anticuerpos HLA. En ambos grupos si existía un deterioro de la función renal en el postrasplante inmediato, se monitorizaban los anticuerpos HLA, la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para el *polyomavirus* BK y el virus CMV, así como se realiza un nuevo ecodoppler renal para descartar patología urológica y vascular.

Postrasplante tardío

El seguimiento se realizó de forma uniforme en ambos grupos. Fueron los mismos profesionales del equipo de Nefrología los que realizaron el manejo en ambos

grupos con los mismos criterios para el ajuste de la inmunosupresión, el diagnóstico y la prevención de las complicaciones durante el seguimiento, así como la indicación de realización de la biopsia renal. En este sentido, en ningún caso se realizaron biopsias de protocolo, únicamente por indicación clínica: incremento de la creatinina sérica y/o aparición de proteinuria o alteraciones en el sedimento urinario.

8. Variables del estudio

Variables del donante

- Variables demográficas: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal.
- Antecedentes personales: HTA.
- Tipo de donante: DANC, DME.
- En los DME se recogió la causa de la muerte: ACV, traumatismo craneoencefálico o encefalopatía anóxica.
- En los DANC se recogió si habían recibido RCP básica antes de la llegada del SEM.
- Pruebas analíticas: creatinina sérica (medida como mg/dL).
- Órganos extraídos: riñón/es, hígado y/o pulmón.

Cronología del procedimiento de donación en asistolia

- Tiempo y lugar de la PCR (minutos).
- Tiempo desde la PCR hasta la llegada del SEM (minutos).
- Tiempo desde la PCR hasta el traslado al hospital (minutos).
- Tiempo de isquemia caliente (minutos).
- Vehículo de traslado (ambulancia, helicóptero).

- Duración de la preservación mediante nECMO (minutos).
- Tiempo de isquemia fría (minutos).

Cronología del procedimiento de donación en muerte encefálica

- Tiempo de isquemia fría (minutos).

Variables del receptor

- Variables demográficas: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal.
- Variables nefrológicas: causa de la enfermedad renal crónica, inicio de tratamiento renal sustitutivo, tipo de tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante renal), duración del tratamiento renal sustitutivo, trasplante renal previo.
- Antecedentes personales: HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, cardiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar, ACV, arteriopatía periférica, tumor previo y tipo.
- Serologías virales frente: VHC, VHB, VIH, CMV y virus de Epstein Barr.
- Riesgo inmunológico: PRA máximo y actual, incompatibilidades HLA.

Inmunosupresión utilizada

- Inducción: timoglobulina, anticuerpos anti-CD25 o ninguna.
- Inmunosupresión inicial: esteroides, inhibidor de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), día de inicio del inhibidor de la calcineurina, antiproliferativo (micofenolato, azatioprina), inhibidor of Mammalian Target Of Rapamycin (iMTOR: rapamicina, everolimus).

Evolución de la función del injerto

- Evolución inicial del injerto: función renal inmediata, RFI o NFP.
- En el caso de que el injerto curse con RFI: número de días que tarda en descender la creatinina sérica (descenso mínimo del 20% durante dos días consecutivos sin haber realizado ninguna sesión de hemodiálisis en las 48 horas previas) y número de sesiones de hemodiálisis.
- En caso de que el injerto curse con NFP: día de la pérdida del injerto y su causa (trombosis venosa, trombosis arterial, estenosis de la arterial renal, fístula urinaria, rechazo agudo, daño de isquemia-reperfusión, recidiva de la enfermedad de base del paciente o complicación postbiopsia renal).
- Bioquímica: creatinina sérica (mg/dL) y proteinuria en orina de 24 horas (g/día) cuantificadas en el primer, segundo, tercer, sexto mes y posteriormente anualmente hasta el décimo año del trasplante. Se calculó el filtrado glomerular en los mismos puntos previamente descritos con la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4) (73).
- Complicaciones quirúrgicas: trasplantectomía, trombosis de la vena renal, trombosis de la arteria renal, estenosis de la arteria renal, hematoma, fístula urinaria, uropatía obstructiva, colección perrirrenal y dehiscencia de la herida quirúrgica.
- Complicaciones cardiovasculares: cardiopatía isquémica, ACV, arteriopatía periférica.
- Complicaciones metabólicas: diabetes mellitus postrasplante.

- Complicaciones infecciosas: infección urinaria, infección de la herida quirúrgica, neumonía, infección por virus herpes, infección/enfermedad por CMV, viremia por virus BK, infecciones fúngicas e infección por Clostridium difficile.
- Complicaciones neoplásicas: patología tumoral, tipo de tumor y momento de su diagnóstico.
- Complicaciones inmunológicas: rechazo agudo demostrado por biopsia durante el primer año (número de rechazos, mes postrasplante, tipo de rechazo agudo y tratamiento recibido).
- Evolución final: supervivencia del receptor (vivo, fallecido y meses postrasplante), supervivencia del injerto (injerto funcionando y receptor vivo, injerto no funciona y/o receptor fallecido) y supervivencia del injerto censurada por la muerte del receptor (funcionante, no funcionante y meses postrasplante del mismo).
-

9. Definiciones

- Función renal inmediata: mejoría de la función renal tras el trasplante renal sin necesidad de recibir hemodiálisis durante la primera semana del postrasplante.
- Muerte por criterios circulatorios: el cese irreversible de la función cardíaca, manifestada por la ausencia de latido cardíaco, demostrado por la ausencia de pulso central o por trazado electrocardiográfico, y de ausencia de respiración espontánea, ambas cosas durante un período no inferior a cinco minutos y en condiciones de normotermia.

- No función primaria: imposibilidad de quedar libre de diálisis tras la realización de un trasplante renal.
- Paciente hiperinmunizado: aquel paciente que presenta un PRA superior al 50%.
- Pérdida del injerto: pérdida del injerto renal con necesidad de retorno a diálisis, retrasplante o fallecimiento del receptor.
- Pérdida del injerto censurada por la muerte del receptor: pérdida del injerto renal con necesidad de retorno a diálisis o retrasplante.
- Rechazo agudo probado por biopsia: incremento de la creatinina sérica y/o proteinuria en orina de 24 horas confirmado por examen histológico.
- Retraso de la función del injerto: necesidad de la realización de al menos una sesión de hemodiálisis durante la primera semana del postrasplante.
- Tiempo de isquemia caliente: suma del tiempo de parada y del tiempo de RCP.
- Tiempo de isquemia fría: tiempo desde el inicio de la preservación estática fría hasta el desclampaje vascular del injerto una vez implantado el riñón en el receptor.
- Tiempo de parada: tiempo desde la PCR visualizada por los testigos hasta el inicio de las maniobras de SVA.
- Tiempo de preservación: tiempo desde el inicio de la conexión a la nECMO hasta el inicio de la preservación estática fría.
- Tiempo de RCP: tiempo desde el inicio de las maniobras de SVA hasta el inicio de las maniobras de preservación con circulación extracorpórea mediante la nECMO.

10. Recogida y análisis de los datos

Los datos se recogieron de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid, así como se consultó en la base de datos HORUS de la Comunidad de Madrid para incorporar los datos que se podrían haber generado en otros hospitales. En el caso de que los receptores vivieran fuera de la Comunidad de Madrid, se contactó vía email con los nefrólogos responsables de la Consulta de Trasplante Renal de su hospital de referencia para recuperar toda la información posible.

Las variables cualitativas se expresaron en número absoluto y porcentaje. Los datos se expresaron en media (desviación estándar, [DS]) o mediana (rango intercuartílico [RIC]) para las variables continuas según tuvieran una distribución normal o no normal. Se convirtieron las variables continuas en cualitativas en función de la mediana, mediana o relevancia clínica, según procediera. Las variables categóricas se compararon con el test χ^2 , mientras que las variables continuas se compararon según los test de t de Student o U Mann-Whitney según fuera apropiado. Los análisis de supervivencia se evaluaron mediante las curvas de supervivencia realizadas con el método de Kaplan-Meier y las diferencias fueron evaluadas mediante el test de log-rank. Se determinaron las variables asociadas a los eventos (pérdida del injerto censurado por la muerte del receptor y supervivencia del receptor, respectivamente) mediante la regresión de Cox (backward stepwise) expresando los resultados como riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En el análisis multivariable se incluyeron todas las variables con un valor de $p < 0.10$ en el análisis univariable y relevancia clínica.

Se estableció la significación estadística en el valor de $p < 0.05$. Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 20.0 para Mac (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

10. RESULTADOS

10. Resultados

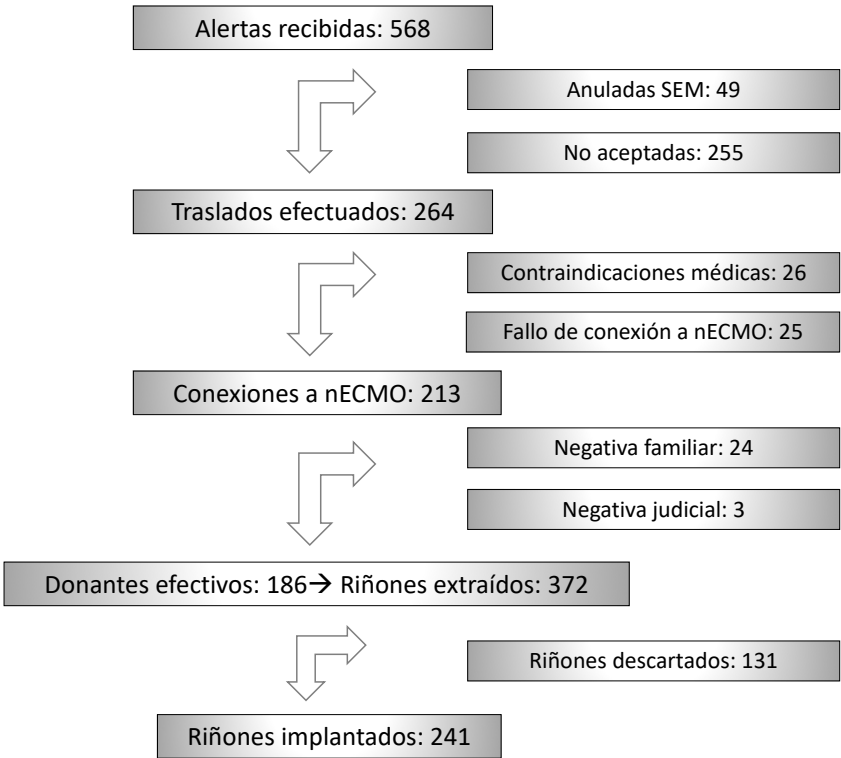
1. Programa de donación de asistolia no controlada

El programa de trasplantes de DANC recibió un total de 568 alertas de potenciales donantes desde su apertura en el año 2005 hasta diciembre de 2013 como se muestra en la **Figura 13**. 255 (44,9%) alertas fueron rechazadas por no cumplir con los criterios de inclusión del programa. En las 264 alertas aceptadas, el tiempo desde la PCR hasta el inicio de las maniobras de RCP avanzada fue de $11,2 \pm 5,5$ minutos (objetivo < 15 minutos). De los potenciales donantes trasladados al hospital, 206 (78%) lo realizaron en ambulancia y 58 (22%) en helicóptero, con un tiempo desde la PCR hasta la llegada al hospital de $72,8 \pm 21$ minutos. Tras su llegada al hospital, se perdieron 51 donantes (19%) por contraindicaciones médicas sobrevenidas e imposibilidad en la conexión al bypass cardiopulmonar. El tiempo de isquemia caliente fue de $132,5 \pm 20,6$ minutos (objetivo < 150 minutos). De las 213 entrevistas familiares realizadas, 24 (11,3%) rechazaron la donación. El tiempo que duró la nECMO fue de $196,3 \pm 45,8$ minutos (objetivo < 240 minutos). De los 372 riñones extraídos, 131 (35,2%) fueron descartados por las siguientes causas: 92 (73%) mala perfusión, 20 (16%) alteraciones anatómicas y 14 (11%) por otras razones.

Finalmente se realizaron 241 trasplantes renales, siendo implantados en el Hospital Universitario Doce de Octubre el 98,3% (237) de los injertos y 1,7% (4) fueron implantados en otros hospitales por no disponer de receptores. El programa de DANC supuso el 18,9% de los 1252 trasplantes renales realizados en el Hospital Universitario Doce de Octubre en este periodo de tiempo. Además, de estos 186 donantes se

realizaron 63 trasplantes hepáticos, 9 trasplantes pulmonares, 125 extracciones de córnea y 22 de hueso.

Figura 13. Programa de trasplante renal de donantes fallecidos en asistolia no controlada del Hospital Universitario Doce de Octubre.



nECMO: circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de normotermia; SEM: Servicio de Emergencias Extrahospitalario.

2. Características basales

12 (5%) pacientes trasplantados renales en el grupo de DANC y 10 (4,2%) pacientes en el de DME se perdieron durante el estudio con los injertos funcionantes con un periodo de seguimiento de 29 (17-54) y 49 (35-71) meses, respectivamente.

Las características de los donantes y de los receptores se muestran en la **Tabla**

4. La edad de los donantes fue similar en ambos grupos, encontrándose diferencias tanto en el sexo del donante como en la creatinina sérica en el momento de la extracción. Hubo más donantes varones y con creatinina sérica en el momento de la extracción más elevada en el e grupo de DANC.

Los receptores de ambos grupos tenían edades similares, pero había más hombres en el grupo de DME. Las causas de la ERC fueron similares, aunque en el grupo de DANC parecía haber un mayor número de pacientes con nefropatía diabética, dado que este grupo también tenía más pacientes con diabetes mellitus. No hubo diferencias entre el tratamiento renal sustitutivo, así como en la duración del mismo. En el grupo control se exigió que no hubiera ningún retrasplante, mientras que en el grupo de DANC hubo un 5,9%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. También este grupo tuvo más incompatibilidades HLA. En los criterios de selección de los receptores de DME se excluyeron del estudio aquellos que presentaban una serología positiva para VHC, mientras que en el grupo de DANC se trasplantaron 8 pacientes que la tuvieron positiva. En resumen, los receptores de un trasplante de DANC presentaron un mayor riesgo inmunológico: mayor número de retrasplantes, mayor número de incompatibilidades HLA y mayor presencia de pacientes con VHC positivo.

Tabla 4. Características basales de los donantes y receptores de los trasplantes renales de DANC y DME.

	Grupo DANC (n = 237)	Grupo DME (n= 237)	P-valor
Edad del donante, años [media \pm DS]	43,5 \pm 9,9	42,8 \pm 11,7	0,487
Género del donante, hombre [n (%)]	209 (88,2)	162 (68,4)	<0,001
Creatinina sérica del donante, mg/dL [media \pm DS]	1,3 \pm 0,4	0,8 \pm 0,2	<0,001
Edad del receptor, años [media \pm DS]	47,9 \pm 10,9	46,4 \pm 11	0,153
Género del receptor, hombre [n (%)]	141 (59,5)	163 (68,8)	0,035
Etiología de la ERC [n (%)]			
Glomerulonefritis	51 (21,5)	48 (20,3)	0,735
Nefropatía diabética	44 (18,6)	29 (12,2)	0,056
Poliquistosis renal	33 (13,9)	39 (16,5)	0,443
Nefroangioesclerosis	29 (12,2)	28 (11,8)	0,888
Nefritis intersticial crónica	37 (15,6)	41 (17,3)	0,620
Vasculitis o enfermedad autoinmune	12 (5,1)	12 (5,1)	1,000
Tratamiento renal sustitutivo pretrasplante [n (%)]	235 (99,2)	234 (98,7)	1,000
Tiempo en diálisis, meses [mediana (RIQ)]	18 (9 - 35)	15 (9 - 31)	0,173
Modalidad de diálisis [n (%)]			0,578
Hemodiálisis	186 (78,5)	190 (80,2)	
Diálisis peritoneal	49 (20,9)	44 (18,8)	

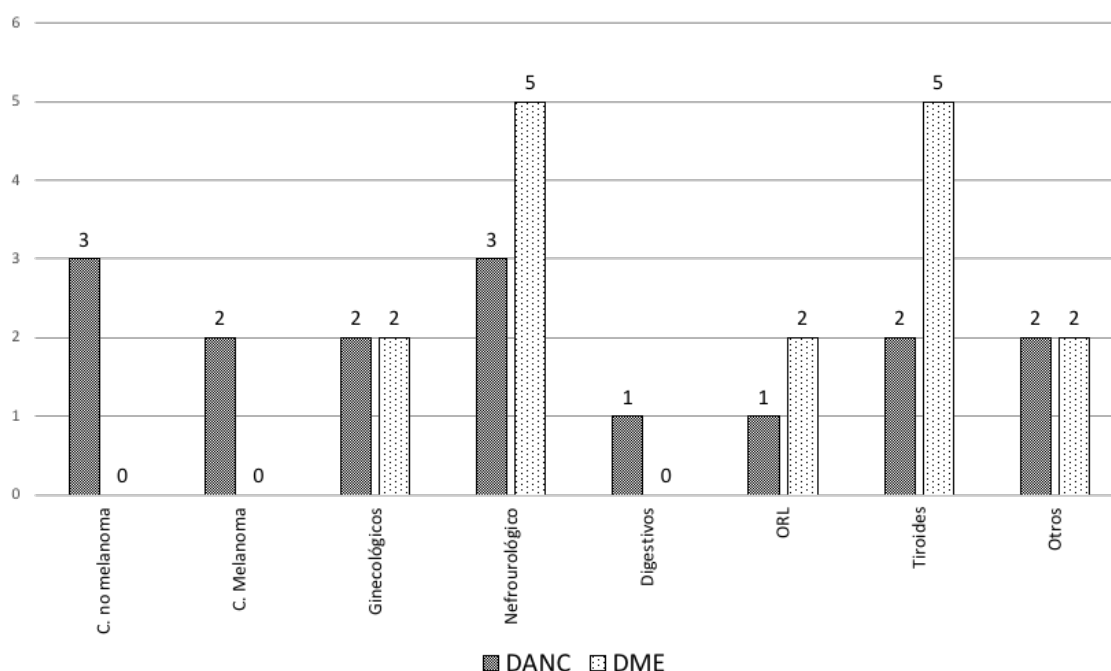
Trasplante renal previo [n (%)]	14 (5,9)	0 (0,0)	<0,001
PRA máximo ≥15% [n (%)]	9 (3,8)	4 (1,7)	0,160
Número de incompatibilidades HLA [mediana (RIQ)]	5 (4 - 5)	4 (3 - 5)	<0,001
Comorbilidad pretrasplante [n (%)]			
Fumador o exfumador	72 (30,4)	51 (21,5)	0,028
Hipertensión arterial	183 (77,2)	185 (78,1)	0,826
Diabetes mellitus	54 (22,8)	34 (14,3)	0,018
Dislipemia	93 (39,2)	67 (28,3)	0,012
Cardiopatía	24 (10,1)	31 (13,1)	0,315
Enfermedad cerebrovascular	14 (5,9)	15 (6,3)	0,848
Arteriopatía periférica	9 (3,8)	5 (2,1)	0,281
EPOC	4 (1,7)	7 (3,0)	0,360
Neoplasia	16 (6,8)	16 (6,8)	1,000
Infección por el virus de la Hepatitis C	8 (3,4)	0 (0,0)	0,007
Infección por el virus de la Hepatitis B	5 (2,1)	10 (4,2)	0,190
Índice de masa corporal del receptor (kg/m ²)	26,9 ± 5,5	25,7 ± 5	0,207

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HLA: *human leukocyte antigen*; RIQ: rango intercuartílico; PRA: anticuerpos frente al panel (*panel reactive antibody*); DS: desviación estándar.

Respecto a la comorbilidad pretrasplante del receptor, la cohorte de los trasplantes de DANC presentó un mayor riesgo cardiovascular debido a que tenían una mayor prevalencia de pacientes con antecedente de consumo de tabaco, diabetes

mellitus y dislipemia. En ambos grupos hubo la misma incidencia de tumores antes del trasplante renal (16 pacientes en cada cohorte). Los tipos de tumores en el momento pretrasplante se muestran en la **Figura 14**.

Figura 14. Tumores diagnosticados en los receptores antes de la realización del trasplante renal de DANC y DME.



C: cutáneo; DANC: donante fallecido en asistolia no controlada; DME: donante fallecido en muerte encefálica; ORL: territorio otorrinolaringológico.

La evolución y las características de ambos grupos en el periodo del postrasplante inmediato se muestra en la **Tabla 5**. El tiempo de isquemia fría fue inferior en los trasplantes renales de DANC tras seguir el protocolo de este tipo de donantes. Hubo diferencias en la inmunosupresión utilizada: en el grupo de DANC se utilizó inducción con timoglobulina según el protocolo del programa en la mayoría de los pacientes (92,8%), mientras que en los DME se utilizó inducción con un anticuerpo

monoclonal anti-CD25 en el 26,6% de los casos. Todos los receptores recibieron esteroides. Se usó menos tacrolimus en el grupo de trasplantes renal de DME.

No hubo diferencias en la incidencia NFP entre ambos grupos, siendo la trombosis venosa del injerto la etiología más frecuente de las pérdidas de los injertos en ambos grupos (43,8% vs. 40%; $p=0,59$). El RFI fue más frecuente en los trasplantes renales de DANC, así como su duración que fue más del doble comparado con el grupo de DME (14 (9-18) vs. 6 (3-11), $p<0,01$).

Tabla 5. Evolución de los trasplantes renales y las variables del periodo del postrasplante inmediato de los trasplantes renales de DANC y DME.

	DANC (n = 237)	DME (n= 237)	P- valor
T. de isquemia fría (horas) [media \pm DS]	12,4 \pm 4,4	20 \pm 4,1	<0,001
T. de isquemia caliente (minutos) [media \pm DS]	132,5 \pm 20,6	-	-
Inmunosupresión [n (%)]			
Terapia de inducción			
Timoglobulina	220 (92,8)	0 (0)	<0,001
Anti-CD25	17 (7,2)	63 (26,6)	<0,001
Terapia de mantenimiento			
Esteroides	237 (100)	237 (100)	1.000
Tacrolimus	237 (100)	221 (93,2)	<0,001
Ciclosporina	0 (0,0)	13 (5,5)	<0,001
Días hasta el inicio del ICN [mediana (RIQ)]	6 (5 - 7)	0 (0 - 0)	<0,001
Ácido micofenólico	221 (93,2)	227 (95,8)	0,226
Azatioprina	16 (6,8)	6 (2,5)	0,045
i-mTOR	0 (0,0)	9 (3,8)	0,004
No función primaria [n (%)]	16 (6,8)	10 (4,2)	0,226
RFI [n (%)]	174 (73,4)	110 (46,4)	<0,001
Días de RFI [mediana (IQR)]	14 (9 - 18)	6 (3 - 11)	<0,001

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica; DS: desviación estándar; ICN: inhibidor de la calcineurina; i-MTOR: *inhibitor of mammalian target of rapamycin*; IQR: rango intercuartílico; RFI: retraso de la función del injerto; T.: tiempo.

Las complicaciones quirúrgicas se muestran en la **Tabla 6**. La dehiscencia de la herida quirúrgica fue más frecuente en los trasplantes renales de DANC, sin encontrarse más diferencias en los otros eventos evaluados.

Tabla 6. Complicaciones quirúrgicas de los trasplantes renales de DANC y DME.

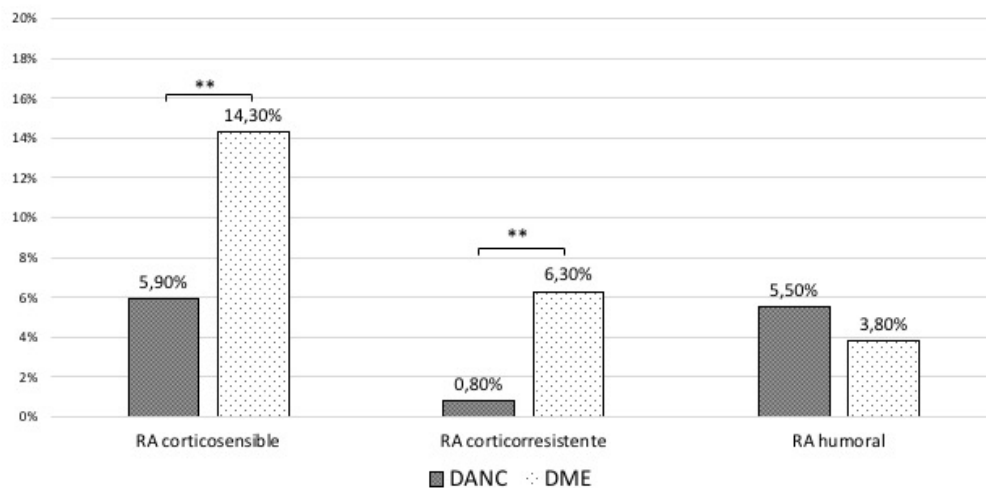
	Grupo DANC	Grupo DME	P-valor
	(n = 237)	(n= 237)	
Complicaciones quirúrgicas [n (%)]			
Dehiscencia de la herida quirúrgica	33 (13,9)	13 (5,5)	0,002
Seroma/Linfocele	17 (7,2)	19 (8,0)	0,729
Hematoma	11 (4,6)	9 (3,8)	0,648
Fistula urinaria	8 (3,4)	7 (3,0)	0,793
Uropatía obstructiva	9 (3,8)	8 (3,4)	0,805

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica.

3. Rechazo agudo

En el grupo de los trasplantes renales de DANC se evidenciaron 29 episodios de rechazo agudo biopsiados durante el primer año (12,2%) comparado con el grupo control en el que se objetivaron 58 episodios (24,5%), $p=0,001$. En la **Figura 15** se muestran los distintos tipos de rechazo agudo biopsiados durante el primer año. En el grupo DME hubo más rechazo agudo celular tanto corticosensible como corticorresistente. No hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de rechazo agudo humoral durante el primer año del trasplante.

Figura 15. Clasificación de los rechazos agudos probados por biopsia renal durante el primer año postrasplante en los trasplantes renales de DANC y DME.



* $p<0,05$; ** $p<0,01$

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica; RA: rechazo agudo.

4. Complicaciones en el periodo postrasplante

Las complicaciones tardías de etiología vascular se muestran en la **Tabla 7**. La estenosis de la arteria renal del trasplante se detectó en 33 pacientes (13,9%) en grupo de DANC y en 24 (10,1%) en el grupo de DME. De ellos en 14 (42,4%) y 12 (50%) pacientes, respectivamente, precisaron realizar una angioplastia para su corrección ($p=0,57$). La incidencia global de enfermedad aterosclerótica fue similar en ambos grupos, sin encontrar diferencias al clasificarla en cardiopatía isquémica, ACV/accidente isquémico transitorio o arteriopatía periférica.

Tabla 7. Complicaciones tardías de etiología vascular de los trasplantes renales de DANC y DME.

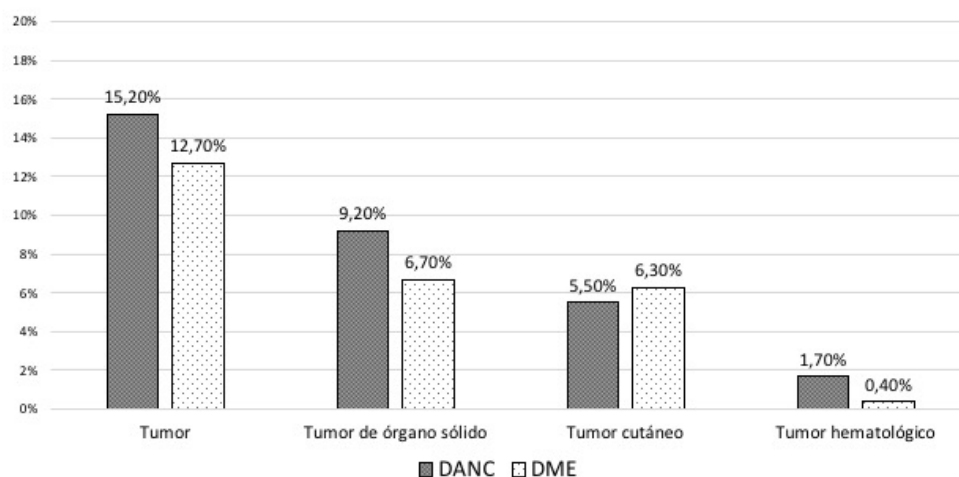
	Grupo DANC (n = 237)	Grupo DME (n= 237)	P-valor
Estenosis de arteria renal [n (%)]	33 (13,9)	24 (10,1)	0,210
Enfermedad aterosclerótica [n (%)]	28 (11,8)	30 (12,7)	0,779
Cardiopatía isquémica	16 (6,8)	15 (6,3)	0,853
ACV o AIT	8 (3,4)	8 (3,4)	1,000
Arteriopatía periférica	4 (1,7)	7 (3,0)	0,360

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; DANC: donantes fallecidos criterios circulatorios no controlados; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica.

Desde el punto de vista metabólico, 48 (20,3%) receptores de un trasplante renal de DANC cumplieron criterios de diabetes esteroidea mientras que en grupo de DME fueron 46 (19,4%), $p=0,81$.

En 36 (15,2%) receptores de DANC y en 30 (12,7%) de DME apareció una patología neoplásica durante el seguimiento ($p=0,42$). En la **Figura 16** se muestran la distribución de las distintas estirpes. No hubo diferencias entre los dos grupos al clasificarlos en tumores de órgano sólido, hematológicos y cutáneos ($p=0,39$; $p=0,84$ y $p=0,37$, respectivamente). En el grupo de DANC los tumores fueron: 14 cutáneos no melanomas, 7 ginecológicos, 4 renales, 2 próstata, 2 colon, 2 páncreas, 2 pulmonares, 3 mieloma múltiples, 1 labio, 1 linfoma, 1 subdural y 1 indiferenciado. Mientras en el grupo de DME se observaron: 12 cutáneos no melanomas, 4 renales, 3 próstata, 2 melanomas, 2 ginecológicos, 2 tiroides, 1 colon, 1 lengua, 1 linfoma, 1 meningioma, 1 pulmón y 1 gástrico. Cuatro pacientes del grupo de DANC y en un paciente de DME tuvieron 2 tumores, siendo uno de ellos de estirpe cutáneo no melanoma.

Figura 16. Clasificación de las neoplasias en los receptores tras la realización de un trasplante renal de DANC y DME.



*p<0,05; **p<0,01

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica.

En el grupo de trasplante de renal de DANC 143 (60,3%) pacientes y en el grupo de DME 136 (57,4%) tuvieron al menos una complicación infecciosa ($p=0,514$). En la **Tabla 8** se muestran las complicaciones infecciosas de ambas cohortes. No hubo diferencias en las distintas infecciones recogidas, excepto en la infección por CMV que fue más frecuente en los receptores de un trasplantes renales de DME.

Tabla 8. Complicaciones infecciosas de los receptores de un trasplante renal de DANC y DME.

	Grupo DANC	Grupo DME	P-valor
	(n = 237)	(n= 237)	
Infección urinaria* [n (%)]	77 (32,5)	69 (29,1)	0,426
Infección de la herida quirúrgica [n (%)]	36 (15,2)	26 (11)	0,173
Neumonía [n (%)]	22 (9,3)	20 (8,4)	0,746
Bacteriemia [n (%)]	15 (4,6)	15 (4,6)	1,000
Clostridium difficile [n (%)]	14 (5,9)	13 (5,5)	0,843
Infección por virus herpes [n (%)]	25 (10,5)	24 (10,1)	0,880
Infección por CMV [n (%)]	28 (11,8)	49 (20,7)	0,009
Nefropatía por virus BK [n (%)]	10 (4,2)	17 (7,2)	0,226
Infección fúngica [n (%)]	4 (1,7)	3 (1,3)	0,703

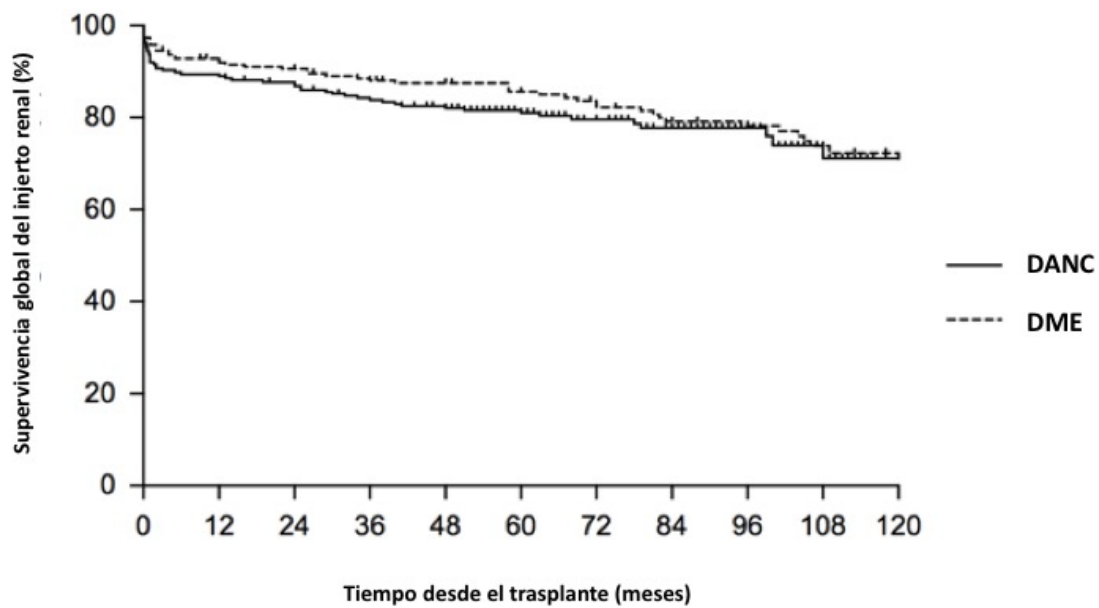
CMV: citomegalovirus; DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica.

*Infección urinaria con ingreso hospitalario.

5. Supervivencia del injerto

El seguimiento medio fue de 65 (46-90) meses para los trasplantes renales de DANC y de 72 (28-108) meses para los trasplantes renales de DME ($p=0,270$). La supervivencia global de los injertos renales, es decir sin censurar, se muestra en la **Figura 17**. La supervivencia global del injerto renal fue igual en ambos grupos en el primer año (DANC 89% vs. DME 92%), en el tercer año (DANC 83,8% vs. DME 88%), en el quinto año (DANC 80,9% vs. DME 85,6%) y en el décimo año de seguimiento (DANC 71,1% vs. DME 70,8%, test de log-rank 0,7, $p=0,403$).

Figura 17. Curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia global del injerto de los trasplantes renales de DANC y DME a los 10 años de seguimiento.

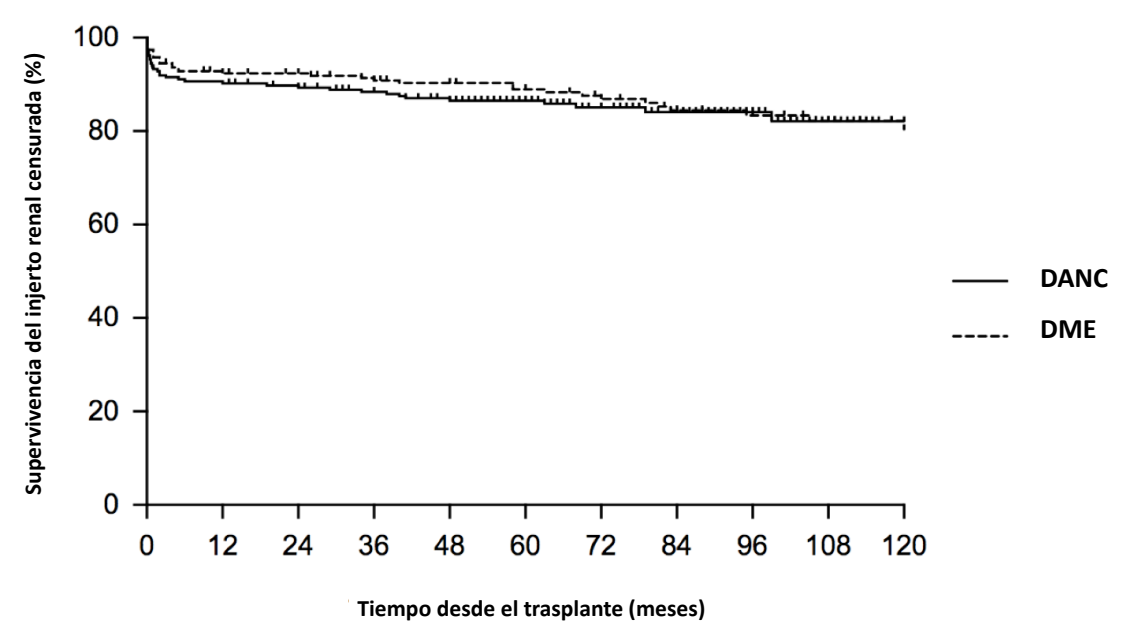


	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
DANC	237	210	201	190	175	144	102	74	45	24	9
DME	237	213	193	173	158	138	119	102	80	66	45

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica.

La supervivencia del injerto renal censurada por la muerte del receptor en el primer año del trasplante (DANC 90,2% vs. DME 92,4%), en el tercer año (DANC 88,5% vs. DME 90,8%), en el quinto año (DANC 86,6% vs. DME 88,9%) y en el décimo año de seguimiento fueron similares en ambos grupos (DANC 82,1% vs. DME 80,4%, test de log-rank 0,2, $p=0,623$). Las curvas de supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del receptor se muestran en la **Figura 18**.

Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia del injerto censurada por la muerte del receptor de los trasplantes renales de DANC y DME a los 10 años de seguimiento.

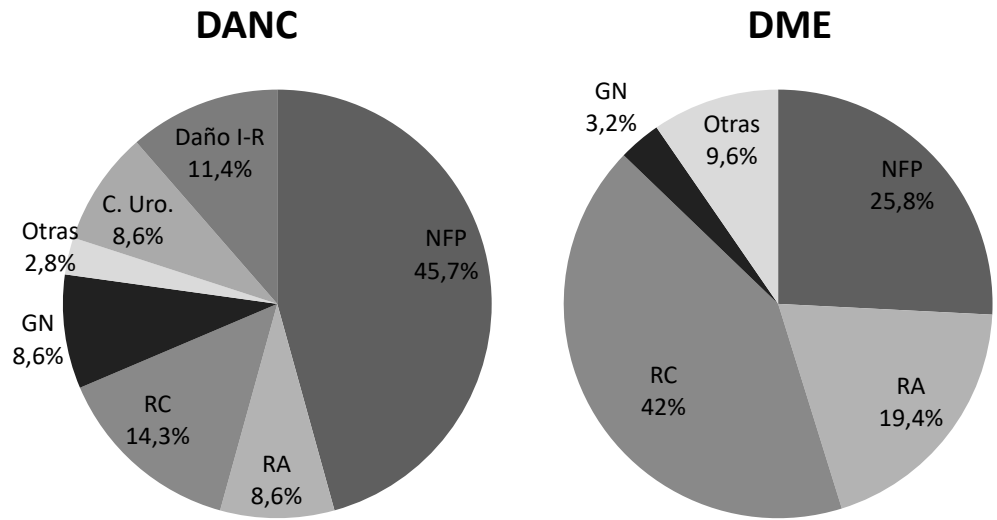


	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
DANC	237	209	202	191	175	145	102	74	46	25	9
DME	237	214	193	173	158	138	120	102	80	66	45

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica.

Se perdieron 35 injertos en la cohorte de DANC y 31 en la de DME. Las causas de las pérdidas de los injertos de ambos grupos se muestran en la **Figura 19**. La principal causa de pérdida de los injertos en el grupo de DANC fue la NFP y la pérdida diferida por lesiones de isquemia-reperfusión (57,1%), mientras que en la cohorte de DME fueron las de etiología inmunológica, por rechazo agudo y crónico (60,6%).

Figura 19. Causas de las pérdidas de los injertos en los trasplantes renales de DANC y DME.

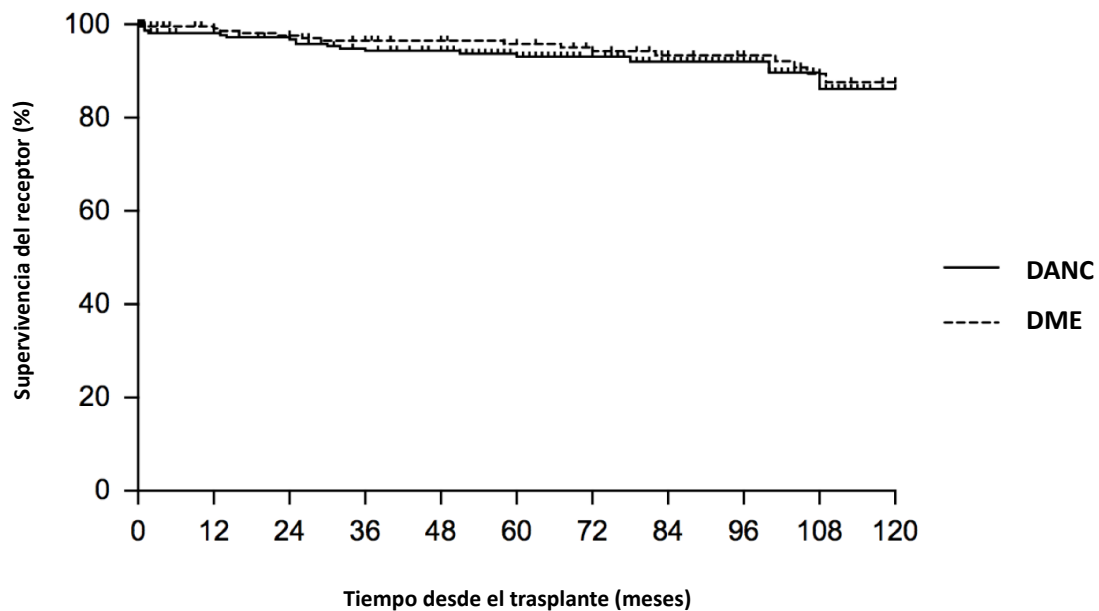


C. Uro.: complicaciones urológicas; DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; Daño I-R: daño de isquemia-reperusión; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica; GN: recidiva de la glomerulopatía de base; NFP: no función primaria; RA: rechazo agudo; RC: rechazo crónico.

6. Supervivencia del receptor

La curva de la supervivencia del receptor de ambos grupos se muestra en la **Figura 20**. No hubo diferencias en la supervivencia de los receptores a los 12 meses (DANC 98,2% vs. DME 99,1%), ni a los 3 años (DANC 94,3% vs. DME 96,5%), ni a los 5 años (DANC 93,1% vs. DME 95,8%) ni a los 10 años de seguimiento entre ambos grupos (DANC 86,2% vs. DME 87,6%, test de log-rank 0,6, $p=0,454$).

Figura 20. Curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia del receptor de los trasplantes renales de DANC y DME a los 10 años de seguimiento.

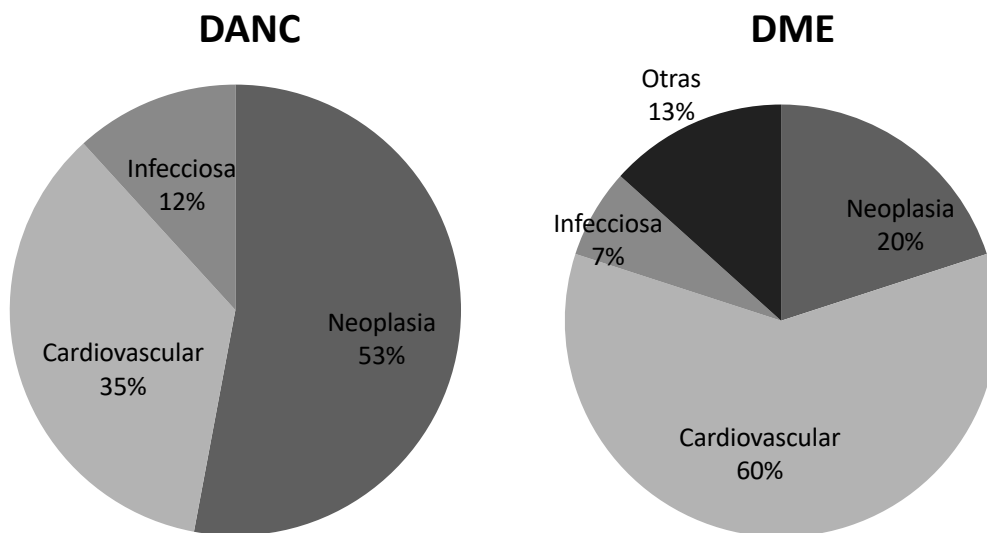


	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
DANC	237	210	201	191	176	144	102	74	47	24	9
DME	237	214	193	174	158	138	120	102	80	66	46

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica.

Fallecieron 17 pacientes en el grupo de DANC y 15 en el de DME. Las causas de la mortalidad de los receptores de los trasplantes renales de DANC y DME se muestran en la **Figura 21**. En el grupo de DANC 9 pacientes fallecieron por una neoplasia, 6 por eventos cardiovasculares y 2 por causas infecciosas. En el grupo de DME murieron 9 pacientes por causa cardiovascular, 3 por procesos tumorales, 1 por una infección, 1 por una pancreatitis aguda y otro por causa desconocida.

Figura 21. Causas de mortalidad de los receptores de los trasplantes renales de DANC y DME.

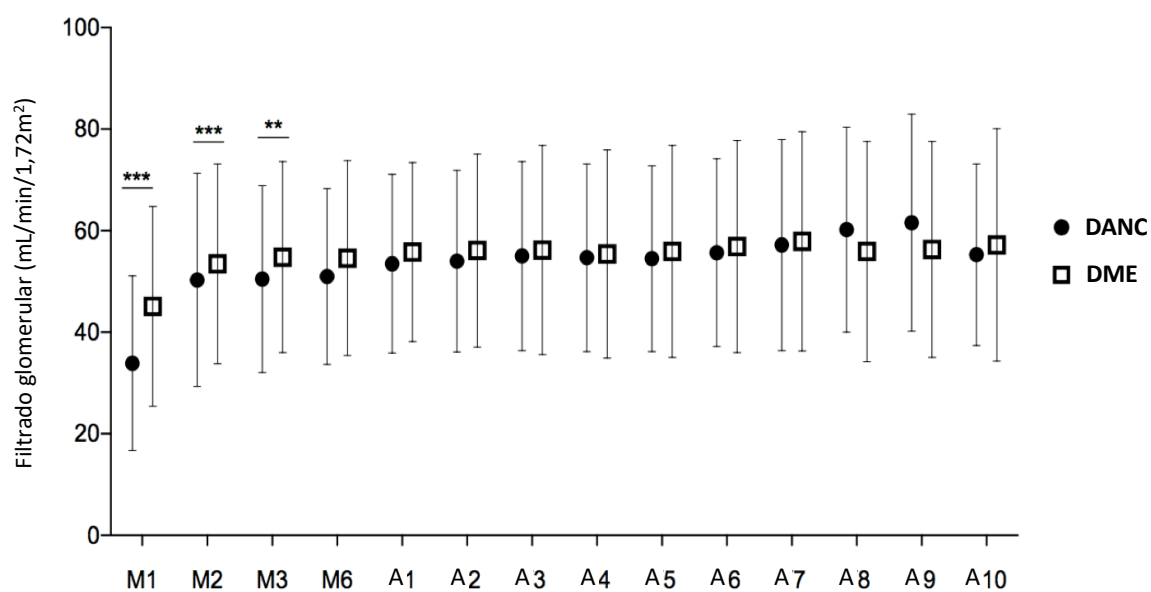


DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica.

7. Función renal

En las **Figuras 22 y 23** se muestra la evolución de la función renal medida como filtrado glomerular calculado mediante la fórmula MDRD-4 y la proteinuria en orina de 24 horas, respectivamente (73). Los trasplantes renales de DANC presentaron un filtrado glomerular inferior al de los trasplantados renales de DME durante los tres primeros meses: primer mes ($33,9 \pm 17,2$ vs. $45,1 \pm 19,7$ mL/min; $p < 0,001$), segundo mes ($50,3 \pm 51,5$ vs. $53,5 \pm 19,7$ mL/min; $p < 0,001$) y tercer mes postrasplante ($50,5 \pm 18,4$ vs. $54,8 \pm 18,8$ mL/min; $p = 0,007$). Posteriormente no se observaron diferencias entre ambos grupos. El filtrado glomerular a los 10 años de seguimiento fue $55,3 \pm 17,9$ mL/min en el grupo de DANC, mientras que en los trasplantes renales de DME fue de $58,2 \pm 23$ mL/min ($p=0,692$). No hubo diferencias respecto a la proteinuria entre ambos grupos durante el seguimiento, excepto durante el primer mes ($0,3 [0,2-0,6]$ vs. $0,3 [0,2-0,5]$, $p=0,033$).

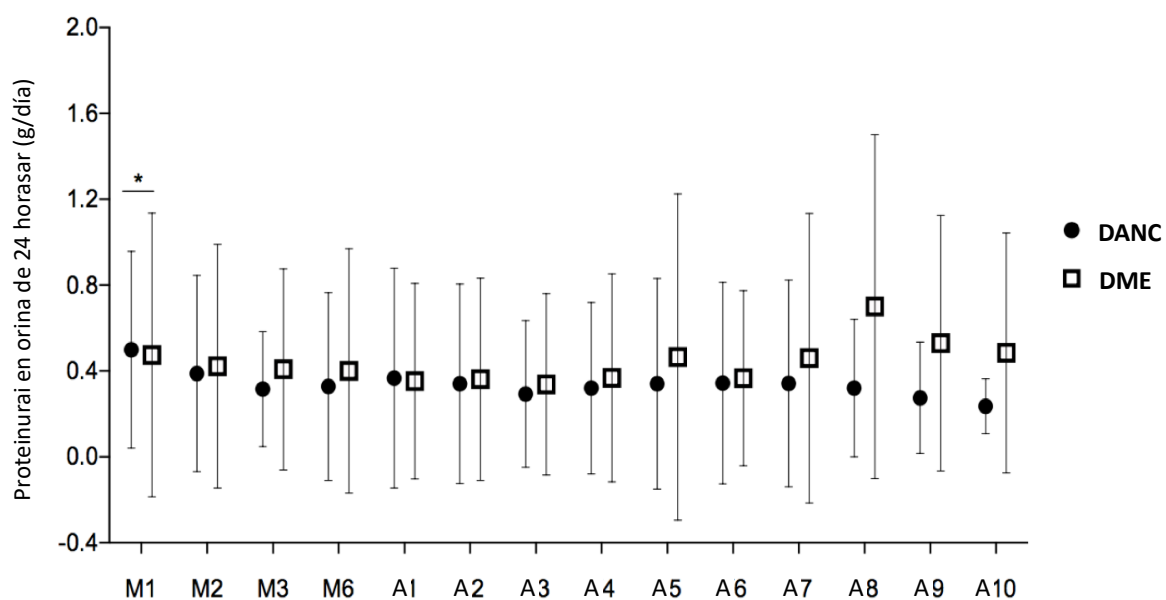
Figura 22. Comparación de la función renal medida como filtrado glomerular calculado por la fórmula MDRD-4 entre los trasplantes renales de DANC y DME. Los resultados se expresan como medias y desviación estándar.



*p<0,05; **p<0,01, ***p<0,001.

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica.

Figura 23. Comparación de la proteinuria en orina de 24 horas medida en gramos/día entre los trasplantes renales de DANC y DME. Los resultados se expresan como medias y desviación estándar.



*p<0,05; **p<0,01, ***p<0,001

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; DME: donantes fallecidos en muerte encefálica.

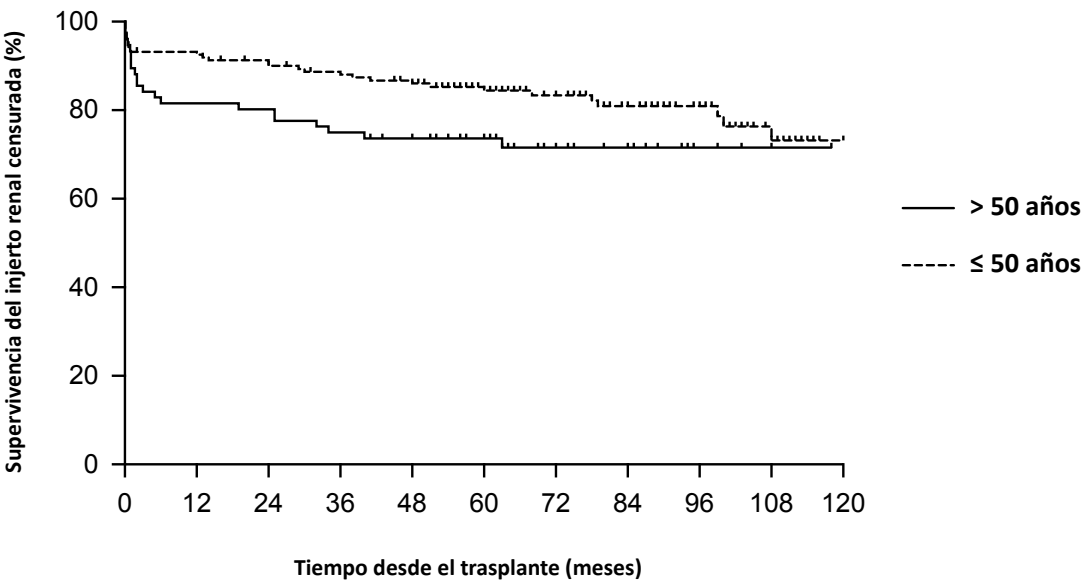
8. Análisis de la supervivencia del injerto censurado por la muerte del receptor de los trasplantes renales de DANC tras 10 años de seguimiento

El análisis univariable y multivariable para identificar los factores que se encontraban presentes en el momento del trasplante renal e influían la supervivencia del injerto renal censurada por la muerte del receptor a los 10 años de seguimiento en la cohorte de DANC se muestra en la **Tabla 9**. En el análisis univariable se observó que los pacientes que recibieron un trasplante renal de un DANC con una edad superior a 50 años tenían una supervivencia del injerto a los 10 años inferior que aquellos que lo recibieron de un donante con una edad inferior a 50 años, **Figura 24**. Los injertos de los donantes mayores de 50 años presentaban casi el doble de riesgo de pérdida del injerto (RR: 1,96; IC: 1,00-3,82; $p=0,049$) comparados con aquellos que tenían un donante más joven. En este análisis ninguna otra variable relacionada con el donante mostró una influencia en la supervivencia del injerto a largo plazo censurada por el fallecimiento del receptor.

De las características de los receptores, se analizaron la edad, el sexo, el peso, la causa de la ERC, así como la comorbilidad. Aquellos pacientes cuya causa de la ERC era una nefropatía intersticial crónica parecían presentar un mayor riesgo en la pérdida del injerto en el análisis univariable (RR: 1,99; IC: 0,93-4,25; $p=0,076$). Por otra parte, aunque no alcanzó la significación estadística en el análisis univariable, la poliquistosis renal como la causa de la ERC parecía tener un efecto protector (RR: 0,17; IC: 0,02-1,24; $p=0,081$). Respecto a la comorbilidad del receptor en el análisis univariable, la única variable que incrementaban el riesgo de la pérdida del injerto censurado por la muerte

del receptor fue tener una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (RR: 5,53; IC: 1,31-23,26; p=0,02) y hubo una tendencia con tener una arteriopatía periférica (RR: 3,2; IC: 0,98-10,51; p=0,055). Por el contrario, la HTA en el receptor mostró una tendencia como factor protector (RR: 0,55; IC: 0,27-1,11; p=0,095). Haber tenido un trasplante renal previamente parecía conferir mayor riesgo de pérdida del injerto, si bien no alcanzó la significación estadística en el análisis univariable (RR: 2,18; IC: 0,77-6,19; p=0,143).

Figura 24. Supervivencia del injerto renal censurada por la muerte del receptor de los trasplantes renales DANC según la edad del donante.



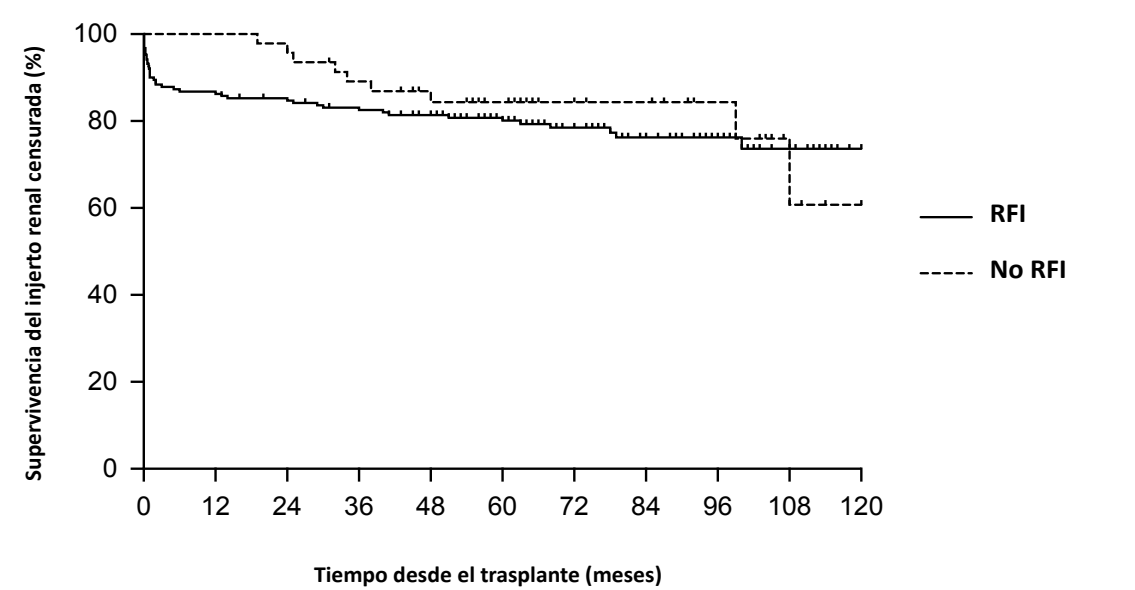
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
>50 años	76	62	61	57	51	41	25	16	6	1	0
≤ 50 años	161	148	141	134	123	103	75	57	40	23	9

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada.

En cuanto al análisis multivariable, ninguna variable alcanzó la significación estadística como factor asociado con la pérdida del injerto renal censurada por la muerte del receptor de un DANC a los 10 años de seguimiento. La edad del donante por encima de los 50 años parecía que casi duplicaba el riesgo de pérdida del injerto renal a los 10 años de seguimiento, quedándose próxima a alcanzar la significación estadística (RR: 1,91; IC: 0,98-3,72; $p=0,058$). Por otra parte, como factor protector parecía que la poliquistosis renal como la causa de la ERC podría tener un papel, pero tampoco alcanzó la significación estadística (RR: 0,18; IC: 0,02-1,28; $p=0,086$).

No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto entre los pacientes que presentaron RFI y los que cursaron con función renal inmediata. La evolución de estos dos grupos se muestra en la **Figura 25**.

Figura 25. Supervivencia del injerto renal censurada por la muerte del receptor de los trasplantes renales de DANC en función del RFI.



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
RFI	190	162	157	151	141	116	83	57	36	20	8
No RFI	47	46	45	40	34	29	18	17	10	4	0

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada; RFI: retraso de la función del injerto.

Tabla 9. Análisis univariable y multivariable de los factores que influyeron en la supervivencia del injerto renal censurada por la muerte del receptor en los trasplantes de DANC a los 10 años de seguimiento.

Variable	Injertos perdidos (n = 35)	Injerto funcionantes (n = 202)	P-valor	Análisis univariable			Análisis multivariable		
				RR	IC 95%	P-valor	RR	IC 95%	P-valor
Edad del donante, años [media \pm DS]	44,4 \pm 11,7	43,3 \pm 9,6	0,556						
Edad del donante >50 años [n (%)]	16 (45,7)	60 (29,7)	0,061	1,96	1,00 - 3,82	0,049	1,91	0,98 - 3,72	0,058
Género del donante, masculino [n (%)]	31 (88,6)	178 (88,1)	0,387						
Creatinina sérica del donante >1,2 mg/dL [n (%)]	23 (65,7)	117 (57,9)	0,387						
Edad del receptor, años [media \pm DS]	47,7 \pm 12,7	47,9 \pm 10,7	0,932						
Edad del receptor >50 años [n (%)]	19 (54,3)	89 (44,1)	0,262						
Género del receptor, masculino [n (%)]	18 (51,4)	123 (60,9)	0,292						
Peso del receptor, Kg [media \pm DS]	68,6 \pm 16,5	73,2 \pm 14,9	0,129						
Etiología de la ERC [n (%)]									
Nefropatía diabética	8 (22,9)	36 (17,8)	0,479						
Nefroangioesclerosis	4 (11,4)	26 (12,9)	0,587						
Glomerulonefritis	6 (17,1)	45 (22,3)	0,495						
Poliquistosis renal	1 (2,9)	32 (15,8)	0,059	0,17	0,02 - 1,24	0,081	0,18	0,02 - 1,28	0,086
Nefritis intersticial crónica	3 (8,6)	15 (7,4)	0,074	1,99	0,93 - 4,25	0,076	-	-	-
Vasculitis o enfermedad autoinmune	3 (8,6)	9 (4,5)	0,393						
TRS pretrasplante [n (%)]	35 (100,0)	200 (99,0)	0,554						
Tiempo en diálisis >24 meses [n (%)]	10 (28,6)	81 (40,5)	0,181						
Hemodiálisis como TRS [n (%)]	26 (74,3)	160 (79,2)	0,443						

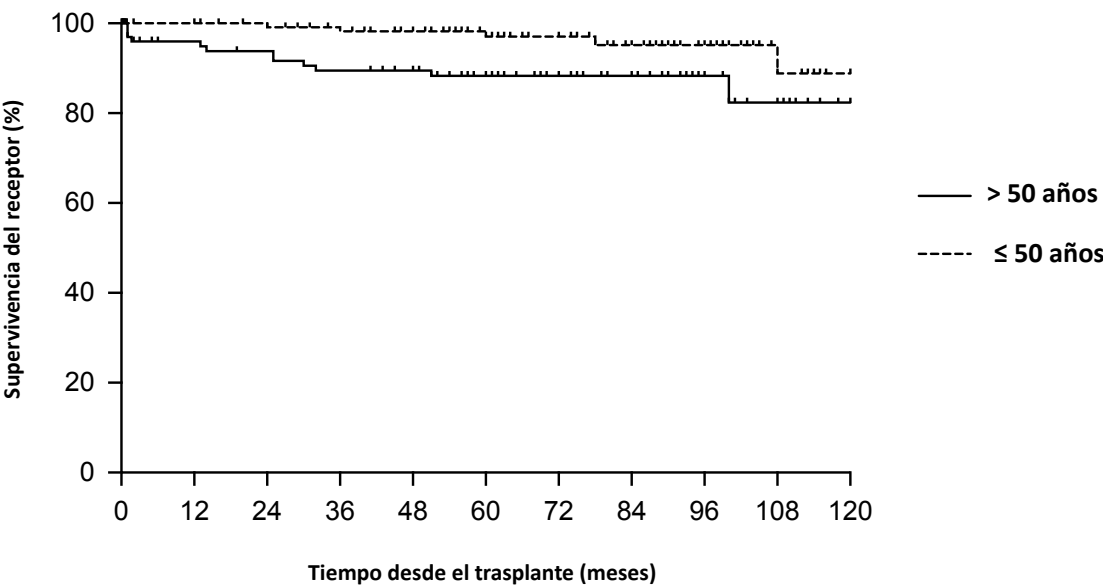
Comorbilidad pretrasplante [n (%)]									
Tabaquismo previo o actual	13 (37,1)	59 (29,2)	0,346						
Hipertensión arterial	23 (65,7)	160 (79,2)	0,079	0,55	0,27 - 1,11	0,095	-	-	-
Diabetes mellitus	10 (28,6)	44 (21,8)	0,377						
Dislipemia	11 (31,4)	82 (40,6)	0,305						
Cardiopatía	5 (14,3)	19 (9,4)	0,367						
Arteriopatía periférica	3 (8,6)	6 (3,0)	0,132	3,20	0,98 - 10,51	0,055	-	-	-
EPOC	2 (5,7)	2 (1,0)	0,105	5,53	1,31 - 23,26	0,020	-	-	-
Neoplasia	4 (11,4)	12 (5,9)	0,267						
Serología positiva para VHC	1 (2,9)	7 (3,5)	0,854						
Trasplante renal previo [n (%)]	4 (11,4)	10 (5,0)	0,134	2,18	0,77 - 6,19	0,143	-	-	-
PRA máximo ≥15% [n (%)]	2 (5,7)	7 (3,5)	0,625						
Número de incompatibilidades HLA ≥4 [n (%)]	30 (85,7)	163 (80,7)	0,481						
Tiempo de isquemia fría, horas [media ± DS]	12,1 ± 4,6	12,4 ± 4,3	0,706						
Tiempo de isquemia caliente, minutos [media ± DS]	132,6 ± 20,0	132 ± 16,2	0,853						
Inducción con timoglobulina [n (%)]	32 (91,4)	188 (93,1)	0,728						
RFI [n (%)]	161 (79,7)	29 (82,9)	0,666						

DS: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HLA: *human leukocyte antigen*; IC: intervalo de confianza; Kg: kilogramos; mg/dL: miligramos/decilitro; PRA: *panel reactive antibody*; RFI: retraso de la función del injerto; RR: riesgo relativo; TRS: tratamiento renal sustitutivo; VHC: virus de la hepatitis C.

9. Análisis de la supervivencia del receptor de los trasplantes renales de DANC tras 10 años de seguimiento

El análisis univariable y multivariable de la supervivencia del receptor de un trasplante renal de DANC a los 10 años de seguimiento se muestra en la **Tabla 10**. Ninguna característica del donante se relacionó con la muerte del receptor. Los receptores con una edad superior a 50 años fallecían más que aquellos que eran más jóvenes, **Figura 26**. En el análisis univariable tener más de 50 años en el momento del trasplante triplicaba de riesgo de fallecer. Este dato casi se confirmó en análisis multivariable, pero no alcanzó la significación estadística (RR: 2,8; IC: 0,98-8,03; $p=0,055$). Otros factores como el sexo o el peso en el momento del trasplante no se relacionaron con el fallecimiento del receptor.

Figura 26. Supervivencia de los receptores de un trasplante renal de DANC clasificados según la edad de receptor en el momento de recibir el trasplante renal.



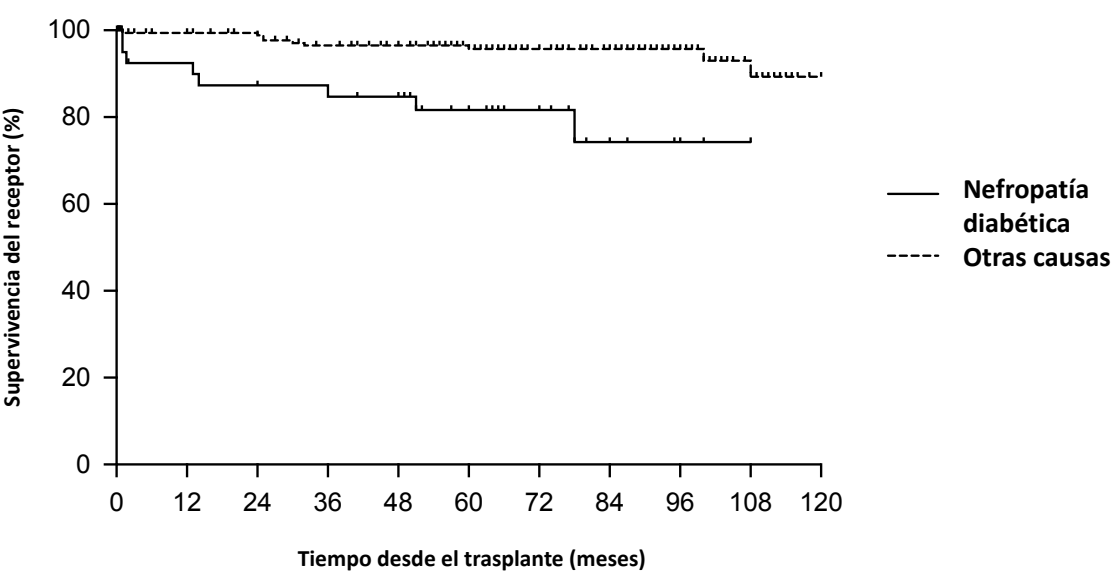
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
>50 años	108	90	87	83	77	62	43	31	17	10	3
≤ 50 años	129	120	115	108	98	81	58	42	28	13	5

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada.

Cuando se analizó la influencia de la causa de ERC, se objetivó que aquellos pacientes con nefropatía diabética como causa de ERC fallecían más, como se muestra en la **Figura 27**. Tener una nefropatía diabética como la causa de la ERC quintuplicaba el riesgo de fallecimiento en el análisis univariable. Este hecho se confirmó en el análisis multivariable, incrementando en casi cuatro veces el riesgo de fallecer de aquellos pacientes que tenía una nefropatía diabética (RR: 3,93; IC: 1,49-10,39; p=0,006). Las otras causas de la ERC no influyeron en la supervivencia de los pacientes, así como

tampoco el tratamiento renal sustitutivo recibido, bien sea en forma de diálisis o trasplante renal, antes de la realización del trasplante renal de DANC.

Figura 27. Supervivencia de los receptores de un trasplante renal de DANC clasificados según si la causa de la enfermedad renal es una nefropatía diabética.



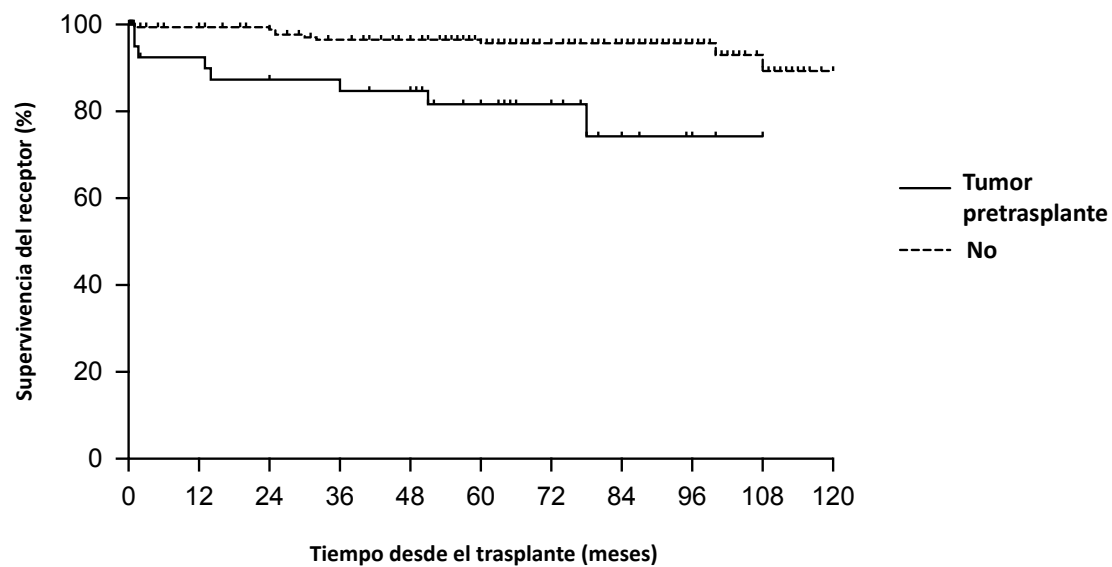
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
N. DM	44	36	33	32	30	21	13	7	2	0	0
Otras	193	174	168	159	145	122	87	66	43	23	9

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada. N. DM: nefropatía diabética.

Cuando se analizó la comorbilidad de los receptores en el momento del trasplante, no se incluyó en el modelo multivariable la diabetes mellitus al observar que en el modelo tenía más peso tener afectación renal por una nefropatía diabética que la propia diabetes mellitus. No todos los pacientes que eran diabéticos tenían como causa de su enfermedad renal crónica una nefropatía diabética. Los pacientes con patología

tumoral en el periodo pretrasplante tenían una supervivencia inferior al final del seguimiento como se muestra en la **Figura 28**. Haber tenido una neoplasia previa al trasplante incrementaba el riesgo de fallecer en casi siete veces (RR: 7,16; IC: 2,41-21,29; $p < 0,001$). No se encontraron asociaciones con otras variables como el número de incompatibilidades HLA, la inmunosupresión o los tiempos de isquemia fría o caliente.

Figura 28. Supervivencia de los receptores de un trasplante renal de DANC clasificados según tuvieran patología tumoral pretrasplante.



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Tumor	16	12	11	10	8	7	4	2	1	0	0
No	221	198	191	181	167	137	98	72	45	24	9

DANC: donantes fallecidos asistolia no controlada.

Tabla 10. Análisis univariable y multivariable de los factores que influyeron en la supervivencia del receptor en los trasplantes de DANC a los 10 años de seguimiento.

Variable	Muerto (n = 17)	Vivo (n = 220)	P-valor	Análisis univariable			Análisis multivariable		
				RR	IC 95%	P-valor	RR	IC 95%	P-valor
Edad del donante, años [media \pm DS]	46,1 \pm 7,9	43,3 \pm 10,0	0,257						
Edad del donante >50 años [n (%)]	6 (35,3)	70 (31,8)	0,767						
Género del donante, masculino [n (%)]	3 (17,6)	25 (11,4)	0,433						
Creatinina sérica del donante >1,2 mg/dL [n (%)]	9 (52,9)	131 (59,5)	0,594						
Edad del receptor, años [media \pm DS]	53,2 \pm 11,9	47,4 \pm 10,8	0,035						
Edad del receptor >50 años [n (%)]	12 (70,6)	96 (43,6)	0,032	3,17	1,12 - 8,99	0,030	2,80	0,98 - 8,03	0,055
Género del receptor, masculino [n (%)]	8 (47,1)	133 (60,5)	0,278						
Peso del receptor, Kg [media \pm DS]	76,1 \pm 14,7	72,3 \pm 15,3	0,317						
Etiología de la ERC [n (%)]									
Nefropatía diabética	8 (47,1)	36 (16,4)	0,005	5,15	1,95 - 13,63	0,001	3,93	1,49 - 10,39	0,006
Nefroangioesclerosis	0 (0,0)	29 (13,2)	0,238						
Glomerulonefritis	2 (11,8)	49 (22,3)	0,539						
Poliquistosis renal	1 (5,9)	32 (14,5)	0,480						
Nefritis intersticial crónica	3 (17,6)	34 (15,5)	0,734						
Vasculitis o enfermedad autoinmune	2 (11,8)	10 (4,5)	0,209						
TRS pretrasplante [n (%)]	17 (100,0)	218 (99,1)	1,000						
Tiempo en diálisis >24 meses [n (%)]	7 (41,2)	84 (38,5)	0,829						
Hemodiálisis como TRS [n (%)]	14 (82,4)	172 (78,9)	1,000						

Comorbilidad pretrasplante [n (%)]								
Tabaquismo previo o actual	4 (23,5)	68 (30,9)	0,524					
Hipertensión arterial	13 (76,5)	170 (77,3)	1,000					
Diabetes mellitus ^a	8 (47,1)	46 (20,9)	0,030	4,05	1,52 - 10,79	0,005		
Dislipemia	9 (52,9)	84 (38,2)	0,230					
Cardiopatía	1 (5,9)	23 (10,5)	1,000					
FEVI > 50%	1 (5,9)	3 (1,4)	0,259					
Arteriopatía periférica	1 (5,9)	8 (3,6)	0,494					
EPOC	1 (5,9)	3 (1,4)	0,259					
Neoplasia	5 (29,4)	11 (5,0)	0,003	8,55	2,92 - 25,06	<0,001	7,16	2,41 - 21,29 <0,001
Serología positiva para VHC	0 (0,0)	8 (3,6)	1,000					
Trasplante renal previo [n (%)]	0 (0,0)	14 (6,4)	0,607					
PRA máximo ≥15% [n (%)]	1 (5,9)	7 (3,2)	0,808					
Número de incompatibilidades HLA ≥4 [n (%)]	12 (70,6)	181 (82,3)	0,326					
Tiempo de isquemia fría, horas [media ± DS]	11,6 ± 3,8	12,4 ± 4,4	0,459					
Tiempo de isquemia caliente, minutos [media ± DS]	129,5 ± 21,3	132,8 ± 19,5	0,513					
Inducción con timoglobulina [n (%)]	15 (88,2)	205 (93,2)	0,349					
RFI [n (%)]	14 (82,4)	176 (80,0)	1,000					

DS: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HLA: *human leukocyte antigen*; IC: intervalo de confianza; Kg: kilogramos; mg/dL: miligramos/decilitro; PRA: *panel reactive antibody*; RFI: retraso de la función del injerto; RR: riesgo relativo; TRS: tratamiento renal sustitutivo; VHC: virus de la hepatitis C.

^a Diabetes mellitus pretrasplante no fue incluida en el modelo por presentar colinealidad significativa.

11. DISCUSIÓN

11. Discusión

1. Limitaciones de los estudios publicados

Los estudios publicados que incluyen pacientes que han recibido un trasplante de DANC son numerosos. Habitualmente engloban los resultados de los DANC junto con los resultados de los DAC (28, 30, 35, 36, 40-43, 45, 47-50, 53, 55, 56, 60-63, 74-85). En la discusión que se realiza en el presente trabajo se comentaran únicamente los estudios que evalúan los resultados de los DANC, comparándolos con los de DME o de forma aislada (23, 40, 49, 56, 60-63, 74, 79, 86-88).

El Hospital Universitario Doce de Octubre ha publicado previamente su experiencia sobre los trasplantes renales de DANC. Se ha comparado su evolución con trasplante renal de DME, pero incluyendo tanto donantes con criterios estándar como donantes con criterios expandidos (48, 62, 89, 90). La principal diferencia con el actual trabajo es que se han comparado los resultados de la cohorte de trasplantados renales de DANC con los resultados de los mejores donantes fallecidos, los DME que cumplen los criterios de donantes estándar propuestos por la UNOS (18).

2. Programa de donación de asistolia no controlada

Antes de comparar los resultados de los distintos programas de DANC hay que tener en cuenta la heterogeneidad de los procedimientos en cuanto a los criterios de aceptación del donante, los tiempos, la técnica de preservación, el uso de máquina de perfusión, los protocolos de inmunosupresión, así como las modificaciones que han podido surgir a lo largo del tiempo (11, 41, 42). En la **Tabla 11** se resumen las diferencias entre los programas más importantes de DANC. Principalmente se ha elegido comparar los resultados de los programas de España, Países Bajos y Francia, dado que son los principales países una actividad reseñable con DANC. Entre los años 2000 y 2014 generaron 1247, 414 y 159 DANC, respectivamente (41).

Respecto a la edad del donante, hay diferencias en cuanto a la edad mínima y máxima de aceptación del donante entre los diferentes centros. En España, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid se aceptan como donantes a pacientes a partir del año de vida o un peso superior a 15 kg, en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada se aceptan a partir de 7 años, mientras que en la mayoría de los centros los donantes deben de tener más de 14 años ó 40 kg de peso. El Hospital Universitario Doce de Octubre ha sido el más conservado en este sentido, aceptando únicamente donantes por encima de 18 años. En los Países Bajos aceptan donantes con una edad mínima de 12 años. En cuanto a la edad máxima de aceptación del donante hay más consenso, oscilando entre 55 y 60 años en la mayoría de los centros. Únicamente en los Países Bajos y en algún hospital de España amplían esta edad hasta los 65 años (11, 41, 42).

Tabla 11. Diferencias entre los programas de donación en asistolia no controlada en Europa.

	España	Países Bajos	Francia
Edad del donante (años)	Min:1-18 Max: 55-65	12-65	18-55
Tiempo entre la PCR y el inicio RCP (minutos)	<15-30	< 20	< 30
Tiempo desde la PCR hasta la llegada al hospital (minutos)	90-120	90	120
Periodo de observación (minutos)	5		5
Tiempo de isquemia caliente (minutos)	< 120-150	<110-135	< 150
Preservación	Perfusión <i>in situ</i> hECMO nECMO	Perfusión <i>in situ</i>	Perfusión <i>in situ</i> hECMO nECMO

hECMO: circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de hipoperfusión; nECMO: circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de normotermia; Min: mínimo; min: minutos; Max: máximo; PCR: parada cardiorrespiratoria; RCP: resucitación cardiopulmonar.

Respecto a los criterios de exclusión del donante en cuando a las circunstancias de la muerte, en todos los centros se excluyen los pacientes con muertes violentas, los que presentan lesiones que pudieran comprometer la perfusión de los órganos y aquellos que presentan comorbilidades como infecciones activas, tumores o patología renal. En Francia excluyen como donantes a aquellos pacientes con HTA o DM, aunque estén controladas y sin nefropatía (41).

El tiempo transcurrido entre la PCR y el inicio de las maniobras de RCP puede oscilar entre 15 minutos (en la mayoría de los programas de ámbito nacional español), 20 minutos (Países Bajos y Galicia) o ser tan permisivos como 30 minutos (Francia y Barcelona).

Respecto al momento del traslado al centro hospitalario también hay variaciones. En España y Francia se realiza cuando las maniobras de RCP son infructuosas y con la intención de la donación. Mientras que en los Países Bajos los pacientes sólo se trasladan al hospital con intenciones terapéuticas, y una vez allí se contempla la posibilidad de la donación. En general se usa el cardiocompresor automatizado externo para mantener la perfusión del donante. El transporte se realiza en ambulancia en todos los centros, excepto en el Hospital Doce de Octubre que además se utiliza un helicóptero para cubrir grandes distancias. Se han utilizado donantes cuya PCR ocurrió casi a 200 kilómetros del hospital (41).

En España y Francia se establece un periodo de observación a la llegada al hospital durante el cual se retiran las medidas de RCP, se observa durante 5 minutos al paciente para confirmar la muerte, y posteriormente se inician las maniobras de RCP hasta el inicio de perfusión del donante. Por el contrario, en los Países Bajos no se reinician las maniobras de RCP después de la certificación del fallecimiento. El donante tiene un

periodo de hipoperfusión adicional que oscila entre 30-45 minutos máximo entre el certificado de la defunción y el inicio de maniobras de preservación (60, 63, 76, 90).

El tiempo de isquemia caliente debe ser el mínimo posible, dado que es el factor limitante para convertir un donante potencial en un donante utilizado. Se aceptan un límite superior que oscila entre 110-150 minutos dependiendo del centro. Si se realiza preservación con ECMO el tiempo máximo admitido para su duración es entre 3-4 horas (41).

Existen diversas formas de preservar al DANC a la espera de la autorización familiar y judicial para la extracción de los órganos: las técnicas de enfriamiento rápido (cuyo objetivo es reducir el metabolismo celular y preservar los órganos del efecto de la isquemia caliente) y las técnicas de perfusión de órganos con sangre normotérmica oxigenada o nECMO (su finalidad es la recuperación del metabolismo celular y energético iniciando la recuperación del órgano sometido a hipoperfusión por la PCR del donante). Dentro de las técnicas de enfriamiento rápido a su vez se dividen en la perfusión *in situ* y la recirculación hipotérmica. Se describen brevemente cada una de ellas a continuación:

- La perfusión *in situ* consiste en colocar un doble balón por vía femoral de forma que se restrinja la circulación a nivel abdominal y una cánula de drenaje. Se crea un circuito irrigando los riñones con el líquido de perfusión y con los fármacos seleccionados. Sólo es una técnica apta para la donación renal, y sus resultados son inferiores a otras técnicas de preservación (61).
- La recirculación hipotérmica consta de un circuito de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación (hECMO) limitado a la cavidad abdominal. Por una parte, mantiene la sangre oxigenada y por otra, la enfría a una temperatura

de 15°C. Este método de preservación es válido para obtener injertos renales (57).

- La nECMO sería similar a la técnica descrita previamente, pero manteniendo al donante en condiciones de normotermia a 36-37°C. Es la técnica de elección si se quiere obtener el hígado y la que mejores resultados ha presentado a nivel de los trasplantes renales, sugiriendo algunos trabajos que disminuye la incidencia de NFP, RFI y acelerando la recuperación de la función renal (56, 61, 84).

Estos resultados han hecho que en los últimos años la nECMO se haya establecido como técnica de elección en la mitad de los programas de DANC en España. Este crecimiento ha sido expensas de la recirculación hipotérmica, ya que la perfusión in-situ se ha mantenido estable en los últimos cinco años (44, 91).

En el Hospital Universitario Doce de Octubre se eligió la nECMO como técnica de mantenimiento del donante para minimizar las lesiones isquémicas de los órganos que acontecen tras la hipoperfusión por la PCR. Con esta técnica de preservación es posible obtener más riñones viables para el trasplante, así como el hígado. De hecho, de un DANC preservado mediante nECMO se podrían llegar a obtener dos riñones, un hígado y los dos pulmones.

Algunos centros realizan una biopsia renal antes de decidir si se implanta el injerto renal (76). En las fases iniciales del programa en el Hospital Universitario Doce se realizaba, pero finalmente se decidió no continuar con esta medida de forma rutinaria dado que suponía un riesgo y en la mayoría de los casos no aportaba ninguna información adicional que facilitara la toma de la decisión sobre la idoneidad del órgano para el trasplante. Un control exhaustivo del proceso, así como la valoración macroscópica del órgano por parte del experimentado equipo de trasplante eran

criterios suficientes y válidos para tomar la decisión sobre la viabilidad de los órganos. En algunos casos aislados se realiza una biopsia renal preimplantación para diagnosticar de forma precoz si los riñones tienen una necrosis cortical, aunque en estas circunstancias el aspecto macroscópico ya delata una mala perfusión.

Desde la apertura del programa de DANC en junio de 2005 hasta diciembre de 2013 se recibieron 568 alertas de potenciales de donantes de las cuales 186 se convirtieron en donantes reales. De los pacientes evaluados telefónicamente por los coordinadores de trasplante, más del 50% fueron rechazados por no cumplir con los criterios de aceptación de los DANC descritas en la **Tabla 2**. Finalmente, de los pacientes trasladados al hospital, el 19% de los donantes potenciales se perdieron por contraindicaciones médicas e imposibilidad de conexión al bypass. El número de potenciales donantes perdidos por estas causas en otras series oscila entre el 11,1-44,1% dependiendo de la organización del programa. En el caso del Hospital Universitario Doce de Octubre, existen dos evaluaciones del donante, la primera de forma telefónica y una segunda de manera presencial. En otros centros la evaluación se realiza directamente en el hospital justificando los porcentajes tan variables de pérdida del donante (76, 92).

A pesar de las circunstancias en que acontecen al fallecimiento del potencial donante, una PCR inesperada, sólo el 11,3% de las familias rechazaron la donación. En los DME la negativa familiar se sitúa en el 18% en el Hospital Universitario Doce de Octubre siendo realizada por el mismo personal cualificado (48, 93). El porcentaje de negativas familiares en los DANC es similar (11,1-15%) al publicado por otros hospitales en España (56, 92). En otras zonas de Europa, las negativas familiares son más elevadas, por ejemplo, en Bélgica se encuentra en un 17,9% (28). Pero llama la atención que las

negativas familiares en el programa de DANC de París alcanzan hasta el 32% de las entrevistas familiares. Probablemente existan factores religiosos y sociales que podrían explicar esta diferencia, así como el factor de la experiencia de los coordinadores de trasplante a la hora de realizar la entrevista familiar (en los trabajos publicados muestran su experiencia tras 18 meses desde la inauguración del programa de DANC) (76).

El daño isquémico secundario al tiempo de isquemia caliente que sufren estos órganos hace que un tercio de los riñones extraídos se pierdan fundamentalmente por problemas de perfusión, porcentaje similar al descrito en otras series (23, 28, 41, 76, 79, 87, 92, 94).

El impacto de los DANC en el programa de trasplante de cada centro es variable. El Hospital Clínico San Carlos de Madrid ha publicado que su programa de DA supuso el 60-70% de su actividad (95). En el Hôpital Saint-Louis de París en su primer año y medio de experiencia, los DANC han constituido el 10% de su programa de trasplante renal (76). En el Hospital Universitario Doce de Octubre los DANC han contribuido a incrementar el número de trasplantes renales en casi un 20%, dato similar al publicado por otros centros (49). De hecho, 4 injertos hubo que ofrecerlos a otros centros trasplantadores por no disponer de receptor disponibles. Además, se realizaron 63 trasplantes hepáticos, 9 trasplantes pulmonares, 125 extracciones de córnea y 22 de hueso.

Las modificaciones que ha presentado el programa de DANC en el Hospital Universitario Doce de Octubre han sido: la ampliación de la edad de aceptación de los donantes de 55 hasta 60 años, incluyendo un donante de 62 años y el tiempo de isquemia caliente máximo aceptado pasó de 120 a 150 minutos, prolongándose en algún

donante hasta 190 minutos por ser un donante trasladado en helicóptero desde una distancia de 194 km. El protocolo inmunosupresor, así como su manejo posterior y la preservación del donante no ha sido modificado en ningún momento. Otros grupos también han variado la edad del donante, la preservación del éste, así como el tratamiento inmunosupresor (23, 88, 91).

3. Características basales

Las características de los donantes y los receptores no fueron apareadas. Se seleccionó la cohorte completa de pacientes que recibieron un trasplante renal de un DANC realizado entre los años 2005 y 2013. La cohorte que se utilizó como grupo control estaba formada por los pacientes que recibieron un trasplante renal de un DME que cumplía las condiciones definidas por la UNOS para ser considerado como un donante con criterios estándar y los receptores debían ser de bajo riesgo inmunológico (primeros trasplantes renales, no hiperinmunizados, no VHC) (18). La selección de los pacientes se realizó de forma consecutiva hasta completar los 237 individuos en el mismo periodo de tiempo. Se establecieron estos criterios con el objetivo de comparar los resultados del programa de DANC con los resultados de los mejores donantes fallecidos en un mismo centro.

A pesar de no emparejar por ninguna variable, los grupos quedaron bastante balanceados en cuanto a la edad del donante, la edad del receptor, las causas de la enfermedad renal, la técnica de diálisis y su duración. Hubo diferencias en el número de retrasplantes y en los pacientes con serología positiva para el VHC, habiendo más pacientes de este tipo en el grupo de DANC, dado que se rechazó expresamente su inclusión en el grupo DME. En el grupo de DANC también hubo una tendencia a tener pacientes con PRA más elevado que en el grupo DME, consecuencia de la exclusión de pacientes hiperinmunizados en este último grupo.

Otra diferencia que se encontró entre ambos grupos fueron la predominancia del sexo masculino en los DANC. Estos donantes fallecen de eventos cardiovasculares súbitamente, típicamente asociados al sexo masculino. La dominancia masculina en los

DANC se confirma en otros trabajos publicados, llegando a alcanzar el 90% en algunas series (44, 61, 63). Por otra parte, hubo más receptores de sexo masculino en el grupo de DME. Esta diferencia se debe a que, tras excluir a los pacientes de alto riesgo inmunológico, que frecuentemente son mujeres por la posibilidad de quedar hipersensibilizadas tras un embarazo, hubo un sesgo negativo en la selección de éstas en el grupo de DME.

La creatinina sérica del donante en el momento de la extracción en el grupo de DANC fue superior a la del grupo de DME. Este hecho traduce la inestabilidad hemodinámica, así como el inicio de la hipoperfusión renal a pesar de las medidas de SVA iniciadas. Este hallazgo ya ha sido descrito por otros grupos (61). La función renal en el grupo de DME fue normal, traduciendo la correcta selección de los donantes con criterios estándar como grupo control.

Como ya se describió en el apartado del proceso de donación en asistolia no controlada, en el momento de la selección del receptor se desconoce el tipaje HLA del donante para intentar minimizar el tiempo de isquemia fría en este tipo de órganos. De este hecho surgen dos diferencias entre ambos grupos, los receptores de un DANC tienen más incompatibilidades HLA, pero el tiempo de isquemia fría es menor. Esta idea se desarrollará con más profundidad posteriormente.

Cuando se evaluó la comorbilidad de los receptores, a pesar de tener una edad similar, se observó que los pacientes que recibieron un trasplante renal de DANC presentaban un mayor riesgo cardiovascular a expensas de mayor hábito tabáquico, más diabetes mellitus, dislipemia y serología positiva para el VHC.

En los dos estudios publicados que han comparado los resultados de los trasplantados renales de DANC (sin incluir otros tipos de DA) con los de los trasplantados

renales de DME, las variables estudiadas tampoco fueron apareados. El estudio realizado por Hospital Clínico San Carlos de Madrid comparó un grupo de trasplantes renales de DANC con dos grupos de trasplantes de DME: donantes mayores de 60 años (criterios expandidos) y menores de 60 años (no se especifica si cumplían criterios estándar de la donación). Comparado con los resultados del presente trabajo, en este estudio tanto los DANC como DME eran más jóvenes ($36,4 \pm 11,5$ vs. $34,4 \pm 14,2$, respectivamente), pero había un mayor número de retrasplantes (14,4% vs. 14,2%) y de pacientes hiperinmunizados (PRA > 20%: 7,5% vs. 14,2%) (63). El trabajo multicéntrico del grupo francés mostraba una edad de los donantes similar a la del presente trabajo, pero en su estudio ellos encontraron diferencias entre los grupos que compararon (DANC: $45,5 \pm 6,6$ vs. DME: $39,5 \pm 11,8$ años, $p = 0,001$). Un 16% de los receptores de DANC y un 20% de los DME se trasplantaron en situación prediálisis, pero el resto de los pacientes tuvieron un tiempo en diálisis superior al de este trabajo (DANC: $24,9 \pm 27,6$ meses vs. DME: $31,4 \pm 33$ meses) (61).

4. Evolución en el postrasplante inmediato

El tiempo de isquemia fría fue inferior en los trasplantes renales de DANC. En el trabajo del grupo francés se reproducen estos resultados y la práctica de minimizar el tiempo de isquemia fría en los DANC, mientras que en el otro hospital madrileño no hubo diferencias en el manejo del tiempo de isquemia fría entre los distintos tipos de donantes (61, 63). Cuanto más prolongado es el tiempo de isquemia fría, peores son los resultados de los injertos renales (96). Concretamente en los trasplantes renales de DA se ha descrito que el tiempo de isquemia fría produce un efecto deletéreo aún mayor que en los trasplantes de DME (72, 97-99). Esta es el motivo por el cual en el programa del Hospital Universitario Doce de Octubre se minimiza todo lo posible el tiempo de isquemia fría, realizándose la cirugía de este tipo de trasplante en un quirófano de forma urgente. Es importante reseñar que esta medida imposibilita que se disponga del tipaje HLA del donante. Esta medida no se toma en los trasplantes renales de DME a pesar de que el tiempo de isquemia fría también confiere mal pronóstico al injerto en este tipo de donantes (96).

Clásicamente se ha considerado que los trasplantes renales de DANC tenían una mayor incidencia de NFP y RFI debido al daño causado por el tiempo de isquemia caliente (40, 49, 53, 56, 60, 63, 74, 76, 79, 90). En la **Tabla 12** se muestran la incidencia de NFP y RFI en los trasplantes renales de DANC en las distintas series publicadas.

Tabla 12. Revisión de la incidencia de la NFP y RFI de los trasplantes renales de DANC.

Autor, año	País	Población	Número	Preservación	NFP	RFI
Frutos, 1998 (87)	España	DANC DME	28 225	hECMO	10,7%	72%
Valero, 2000 (56)	España	DANC	56	PIS (40) hECMO (8) nECMO (8)	16% 22,5% 0% 0%*	52% 55% 75% 12,5%*
Sánchez-Fructuoso, 2004 (88)	España	DANC DME	83 3177	hECMO	-	58,8%* 28,9%
Alonso, 2005 (23)	España	DANC DME	100 1025	PIS	16% 10%	84%* 26%
Sánchez-Fructuoso, 2006 (63)	España	DANC DME < 60 DME > 60	320 vs. 458 vs. 126	hECMO	4,4%* 1,1% 4%	60,9%* 20,4% 27,4%
Gagandeep, 2006 (40)	EEUU	DANC DAC DME	216 1.814 75.865		2,8% 1,8% 1,4%	51%* 42% 24%
Diekmann, 2007 (86)	España	DANC DCE	24 52	nECMO	4,2%	66,7%
Hoogland, 2011 (60)	Países Bajos	DANC DAC	128 208		22% 21%	61% 56%
De Gracia, 2012 (49)	España	DANC	27		0%	85,2%
Abbout, 2012 (74)	Francia	DANC	58	PIS	5%	95%
Hanf, 2012 (79)	Francia	DANC DCE TPRS	27 30 24	PIS	0% 0% 0%	81,5%* 27,6% 0%
Demiselle, 2015 (61)	Francia	DANC DCE DCS	50 57 102	PIS nECMO	6% 0% 0%	66%* 40% 27%
Miranda, 2015 (62)	España	DANC DME	236 250	nECMO	5,5% 4%	80,9%* 46,8%
ONT, 2016 (94)	España	DANC	1092	PIS hECMO nECMO	7%	78%

*p<0,05

DAC: donante fallecido en asistolia controlada; DANC: donante fallecido en asistolia no controlada; DCE: donantes con criterios expandidos; DCS: donantes con criterios estándar; DME: donante fallecido en muerte encefálica; EEUU: Estados Unidos; hECMO: circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de hipoperfusión; nECMO: circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de normotermia; NFP: no función primaria; ONT: Organización Nacional de Trasplantes; PIS: perfusión *in situ*; RFI: retraso de la función del injerto; TRPS: trasplante de páncreas-riñón simultáneo.

Este trabajo no encontró diferencias en la incidencia de NFP entre los grupos de DANC y DME con criterios estándar (6,8% vs. 4,2%; $p = 0,226$). Probablemente debido a que todos los DANC fueron preservados mediante nECMO, amortiguando el daño celular acontecido por la PCR y el periodo de hipoperfusión (56, 61, 84). Otro aspecto a tener en cuenta es que los órganos de DANC son más susceptibles al daño causado por el tiempo de isquemia fría (72). Existen trabajos reseñados en la **Tabla 12** con incidencias de NFP inadmisibles asociadas a tiempos de isquemia fría que sobrepasan las 40 horas (27). Sánchez-Fructuoso sí encuentra que los trasplantes renales de DANC tiene mayor incidencia de NFP (4,4% vs. 1,1%; $p = 0,01$), pero quizás la incidencia NFP en el grupo de DME es muy baja en esta serie (63). Otro trabajo que también encuentra mayor incidencia de NFP en los trasplantes renales de DANC es el publicado por Alonso. Este su artículo describe que tuvieron problemas con la preservación de los DANC, y al cambiar la técnica, maniobras de RCP con contrapulsación abdominal, desaparecieron las diferencias. Ningún DANC fue preservado mediante nECMO (23). Un trabajo que evaluó los distintos métodos de preservación, perfusión *in situ*, hECMO y nECMO, describió que las dos últimas técnicas disminuían la incidencia de NFP comparadas con la perfusión *in situ* (56). La incidencia de NFP en el grupo de Maastricht es especialmente elevada (22%), probablemente secundaria a las diferencias logísticas en el proceso de DANC (60). Demiselle describe una NFP del 4,4% para DANC y 0% para DME, sin realizar

la comparación entre ambos grupos (61). A nivel nacional, la NFP se encuentra en un 7% para los trasplantes renales de DANC (44).

El RFI ocurrió en el 73,4% de los trasplantes renales de DANC y en el 46,4% de los DME, precisando los injertos del primer grupo más del doble de tiempo que los segundos para recuperar espontáneamente la función del injerto. La mayoría de los trasplantes renales de DANC cursaron con RFI a pesar de la preservación del donante mediante nECMO. A pesar de que diversos trabajos han sugerido que la nECMO podría reducir el RFI y acelerar la recuperación del injerto, el estrés isquémico acontecido durante el periodo de RCP tuvo una influencia superior en el desarrollo de RFI (56, 61). También se diseñó una pauta inmunosupresora para minimizar el RFI. Se ha sugerido que el uso de timoglobulina asociada a la introducción tardía del inhibidor de la calcineurina podría proteger a los injertos del daño causado para la isquemia-reperfusión (100). Algunos autores han planteado que el RFI podría tener diferente patogenia en función del tipo del donante. En el caso de los DA, el RFI podría deberse a mecanismos isquémicos, mientras que en los DME sería causado por fenómenos aloinmunes, justificando el papel protector de la inmunosupresión (40, 75, 101). En cualquier caso, la incidencia RFI en los trasplantes de DANC fue similar a la reportada por otros grupos (44, 61, 63, 86).

5. Inmunosupresión y rechazo agudo

El protocolo inmunosupresor de los pacientes que recibieron un trasplante renal de DANC fue diseñado para minimizar los daños producidos por el estrés isquémico que presentan estos órganos, para recibir el efecto protector de la timoglobulina frente a la agresión aloinmune, así como para retrasar la introducción del tacrolimus con el fin de evitar su nefrotoxicidad en el momento inicial (86, 100, 102, 103). Además, algunos autores han sugerido que los trasplantes renales de este tipo de donantes podrían presentar un riesgo elevado de rechazo agudo, por lo que en el diseño del protocolo inmunosupresor se les consideró de alto riesgo inmunológico (104). Teniendo en cuenta todos estos datos, se definió la pauta inmunosupresora con inducción con timoglobulina, esteroides, ácido micofenólico e inicio diferido de tacrolimus. Se seleccionó el tacrolimus como inhibidor de la calcineurina por su mayor eficacia en la prevención el rechazo agudo así como su mejor perfil de efecto secundarios (102). En un 7,2% de los casos no fue posible realizar esta pauta inmunosupresora porque los receptores presentaron una reacción alérgica a la timoglobulina evidenciada por una prueba cutánea de hipersensibilidad que se realizó antes de su administración. En estos casos, los pacientes recibieron inducción con anticuerpos monoclonales anti-CD25 y se inició el tacrolimus en el momento del trasplante, sin retrasar su introducción. Los trasplantes de DANC presentaron mayor incidencia de dehiscencia de la herida quirúrgica por lo que se cambió el antimetabolito de ácido micofenólico a azatioprina transitoriamente hasta que se hubiera resuelto el evento quirúrgico. Posteriormente se retornó a ácido micofenólico en todos los casos.

Los pacientes que recibieron un trasplante renal de DME recibieron la inmunosupresión habitual del centro: esteroides, inhibidor de la calcineurina (mayoritariamente tacrolimus) y ácido micofenólico. En todos los casos el inhibidor de la calcineurina se inició el día del trasplante. El protocolo inmunosupresor se varió en aquellos casos en los que los pacientes fueron incluidos en un ensayo clínico. Por requisitos de los mismos en una cuarta parte de los pacientes se realizó inducción con anticuerpos monoclonales anti-CD25 y una minoría (5,5%) recibió como inhibidor de la calcineurina ciclosporina. En un pequeño porcentaje de los pacientes (3,8%) trasplantados de DME se utilizaron iMTOR en el momento del trasplante. Ningún paciente de este grupo recibió inducción con timoglobulina.

Ambos protocolos no se modificaron durante el periodo del estudio.

Las pautas inmunosupresoras de los trasplantes renales de DANC han tenido gran variabilidad a lo largo de los años, así como diferencias entre los distintos centros trasplantadores (91). Actualmente se recomienda una pauta inmunosupresora basada en minimizar la nefrotoxicidad precoz causada con los inhibidores de la calcineurina o usarlos en dosis más bajas. Para ello se recomienda el uso de timoglobulina o iMTOR para retrasar o no usar los inhibidores de la calcineurina (72). En general se prefiere como inhibidor de la calcineurina el tacrolimus (61).

El rechazo agudo probado por biopsia en el primer año fue el doble en la cohorte de DME comparado con la cohorte de DANC. Este hecho se debe al diferente protocolo inmunosupresor utilizado entre ambos grupos. Demiselle observó en una cohorte de trasplantes renales de DANC que la timoglobulina tenía un efecto protector frente al rechazo agudo celular, sin lograr proteger a los injertos del rechazo agudo mediado por anticuerpos. Estos resultados están en consonancia con los reportados por el presente

trabajo (61). Pese a que clásicamente se ha considerado a los trasplantes de DANC de alto riesgo inmunológico, el uso de un protocolo con inducción basado en anticuerpos (ya bien sea timoglobulina o anticuerpos monoclonales anti-CD25) ha evidenciado una menor incidencia de rechazo agudo comparado con los trasplantes de DME (61, 86, 105). Sólo una reciente serie francesa de trasplantes de DANC ha vuelto a plantear la posibilidad de que este tipo de trasplantes sí sean más inmunogénicos. En este trabajo se describió una incidencia de rechazo agudo próximo al 20% a pesar de utilizar inducción con timoglobulina tanto en DANC como donantes de DME con criterios expandidos (79).

6. Complicaciones durante el periodo postrasplante

El seguimiento medio fue de 65 (46-90) y 72 (28-108) meses para los trasplantes renales de DANC y DME, respectivamente. Durante este periodo se recogieron las complicaciones quirúrgicas, cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas e infecciosas.

No hubo diferencias en cuanto a las complicaciones quirúrgicas en ambos grupos excepto en la dehiscencia de la herida quirúrgica, que fue más frecuente en el grupo de pacientes trasplantados de DANC. No hubo diferencias en el índice de masa corporal entre los receptores de ambos grupos. En los pacientes que presentaron este evento se cambió temporalmente la inmunosupresión de inicio, concretamente el antimetabolito de micofenolato a azatioprina, con posterior conversión una vez recuperado el evento quirúrgico.

Respecto a las complicaciones de etiología vascular acontecidas durante el seguimiento, no hubo diferencias entre ambos grupos. La incidencia de estenosis de la arteria renal en la cohorte de DANC fue similar a la reportada por otros grupos (49). Los eventos cardiovasculares ocurrieron en igual proporción y gravedad en los receptores de ambas cohortes. No hubo diferencias en la incidencia de diabetes esteroidea a lo largo del seguimiento. Los factores de riesgo cardiovascular influyeron tanto en la supervivencia del receptor como en la del injerto. En varios trabajos se ha evaluado el efecto de la HTA, la DM y la dislipemia en la evolución de trasplantes renales de DA. Se confirmó que, igual que ocurre en los DME, la supervivencia del injerto es inferior en los receptores con HTA mal controlada (tensión sistólica superior a 130 milímetros de mercurio y/o tensión diastólica superior a 85 milímetros de mercurio), así como en los pacientes que son diabéticos en el primer año postrasplante. Estos trabajos no pudieron

demostrar asociaciones con la hipercolesterolemia o la hipertrigliceridemia (58, 106, 107). El presente trabajo evaluó la supervivencia del injerto teniendo en cuenta las características que se encontraban presentes en el momento del trasplante, y no las que aparecieron en la evolución. En este sentido, la HTA del receptor parecía ser un factor protector de la supervivencia del injerto, pero finalmente no se confirmó en el análisis multivariable. Por otra parte, la presencia de arteriopatía periférica en el receptor se comportaba como un factor de riesgo en el análisis univariable de la supervivencia del injerto, pero tampoco se confirmó en análisis multivariable.

A pesar de recibir un protocolo inmunosupresor diferente, no hubo diferencias en la aparición de procesos neoplásicos a lo largo del seguimiento, si bien es cierto, el desarrollo de patología tumoral podría precisar más tiempo para su desarrollo. También se podría justificar la ausencia de diferencias entre ambos grupos en cuanto a la patología tumoral debido a que el tratamiento con inducción con timoglobulina se ha relacionado principalmente con el desarrollo de tumores de extirpe hematológica (linfoproliferativos), que fueron excepcionales en ambos grupos (108). La incidencia de tumores en los receptores de DANC no es bien conocida, pero a pesar de recibir inducción con timoglobulina parece ser similar a la de otros tipos de trasplantes (61). El Hospital Clínico San Carlos de Madrid en una publicación del año 2005 reportó una incidencia acumulada del 3,5% de tumores de órganos sólidos, pero con un seguimiento inferior y diferentes protocolos de inmunosupresión (91). En la serie francesa tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de tumores entre los receptores de un trasplante de DANC y DME a pesar de que los primeros recibieron inducción con timoglobulina, pero el seguimiento de los pacientes es entre 2 y 3 años (61).

La cohorte de trasplantados renales de DANC cursaron con RFI y recibieron en su mayoría de los casos inducción con timoglobulina. Se ha descrito que estos dos hechos incrementan el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas de todo tipo (109-111). Acorde con estas premisas, previamente otros grupos han publicado una incidencia de infección por CMV muy elevada en los receptores de DANC (49). A pesar de esto, no encontramos diferencias en cuanto a las complicaciones infecciosas, excepto en la infección por CMV. La timoglobulina es un factor de riesgo para la infección por dicho virus, y era de esperar que los receptores que hubieran recibido este fármaco tuvieran una mayor incidencia de infección por CMV (110, 111). Paradójicamente ésta fue inferior. Esto se debe a que los pacientes que se recibieron con timoglobulina también recibieron profilaxis con valganciclovir durante los primeros tres-seis meses tras el trasplante. Este tratamiento los protegió durante el periodo de máximo riesgo para el desarrollo de reactivación del virus (89). Otros grupos han publicado resultados con estas mismas conclusiones (61).

Tampoco se objetivó una mayor incidencia de nefropatía por virus BK en el grupo que recibió inducción con timoglobulina (110). El grupo francés tampoco encontró diferencias en cuanto a los eventos infecciosos de ningún tipo entre los trasplantados renales de DANC y DME (61).

A pesar de recibir una inmunosupresión basada en anticuerpos depleccionantes de linfocitos y mayor incidencia de RFI, cuando se corrigieron por otros factores, incluida la edad, los receptores de un trasplante de DANC no tuvieron un riesgo aumentado de presentar una infección siempre que recibieran una correcta profilaxis. En el Hospital Universitario Doce de Octubre la profilaxis antibiótica es la siguiente: trimotoprim-

sulfametoxal durante 9 meses, cefalosporina durante los primeros días postrasplante y valganciclovir durante 3-6 meses (89, 110).

7. Supervivencia del injerto

Los pacientes trasplantados de DANC y de DME se siguieron durante 65 (46-90) y 72 (28-108) meses, respectivamente. Durante el seguimiento se perdieron un 5% de los pacientes en el grupo de DANC y un 4,2% en el de DME. Todos tenían los injertos renales funcionantes en el momento de la pérdida del seguimiento.

La supervivencia de los injertos renales global o no censurada por la muerte del receptor de los DANC fue igual que la de los DME en los distintos puntos analizados (1 año, 3 años, 5 años) y al final del seguimiento (10 años). Estos resultados se confirmaron cuando se analizó la supervivencia del injerto renal censurada por la muerte del receptor, tanto en los puntos intermedios analizados como al final del estudio.

En la **Tabla 13** se muestra la supervivencia del injerto censurada por la muerte del receptor de los trasplantes renales de DANC en otros trabajos publicados. En el presente trabajo, la supervivencia del injerto censurada de los trasplantes renales de DANC al año fue del 90,2%, encontrándose en el rango alto de la descrita por otros grupos (73-100%). Este hecho se reproduce cuando evaluó la supervivencia a los 3 años de seguimiento, siendo del 88,5% en este trabajo comparada con el 64-100% descrito en otros trabajos. Transcurridos 5 y 10 años de seguimiento, la supervivencia descrita en la literatura se encuentra entre 50-82,1% y 50-72% respectivamente. El presente trabajo presenta la máxima supervivencia del injerto censurada por la muerte del receptor descrita para los trasplantes renales de DANC, tanto a los 5 años (86,6%) como a los 10 años de seguimiento (82,1%).

Tabla 13. Revisión de la supervivencia del injerto censurada por la muerte del receptor en los trasplantes de DANC.

Autor, año	País	Población	Número	Preservación (número)	Sv injerto censurada
Frutos, 1998 (87)	España	DANC DME	28 225	hECMO	1 año: 85% vs. 93% 3 años: 64% vs. 72% 5 años: 64% vs. 72%
Valero, 2000 (56)	España	DANC	56	PIS (40) hECMO (8) nECMO (8)	1 año: 73% vs. 85% vs. 76,4% 5º año: 50% vs. 75% vs. 56%
Sánchez-Fructuoso, 2004 (88)	España	DANC DME	83 3177	hECMO	10 años: 72% vs. 66%
Alonso, 2005 (23)	España	DANC DME	100 1025	PIS	1 año: 79% vs. 83% 5 años: 70% vs. 72% 10 años: 62% vs. 62%
Sánchez-Fructuoso, 2006 (63)	España	DANC DME < 60 DME > 60	320 458 126	hECMO	1 año: 87,4% vs. 90,7% vs. 79,8% 5 años: 82,1% vs. 85,5% vs. 73,3%*
Gagandeep, 2006 (40)	EEUU	DANC DAC DME	216 1814 75.865		5 años: 72% vs. 67% vs. 66%

Diekmann, 2007 (86)	España	DANC DCE	24	nECMO	1 año: 91,7%
Hoogland, 2011 (60)	Países Bajos	DANC DAC	128 208		5 años: 63% vs. 64% 10 años: 50% vs. 46%
De Gracia, 2012 (49)	España	DANC	27		1 año: 89% 2º año: 85%
Abbout, 2012 (74)	Francia	DANC	58	PIS	1 año: 91,4%
Hanf, 2012 (79)	Francia	DANC DCE TPRS	27 30 24	PIS	1 año: 100% vs. 90% vs. 100% 3 año: 100% vs. 82%* vs. 94%
Demiselle, 2015 (61)	Francia	DANC DCE DCS	50 57 102	PIS nECMO	1 año: 93,9%* vs. 98,1% vs. 99% 3 año: 86,5%* vs. 92,4% vs. 96,6%
Miranda, 2015 (62)	España	DANC DME	236 250	nECMO	3 años: 92,8% vs. 93,6%
ONT, 2016 (44)	España	DANC	1092	PIS hECMO nECMO	1 año: 87%

*p<0,05

DAC: donante fallecido en asistolia controlada; DANC: donante fallecido en asistolia no controlada; DCE: donantes con criterios expandidos; DCS: donantes con criterios estándar; DME: donante fallecido en muerte encefálica; EEUU: Estados Unidos; hECMO: circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de hipoperfusión; nECMO: circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de normotermia; ONT: Organización Nacional de Trasplantes; PIS: perfusión *in situ*; TRPS: trasplante de páncreas-riñón simultáneo.

La diferencia en cuanto a la supervivencia del injerto entre las distintas series publicadas puede deberse a varios factores. Algunos trabajos describen un tiempo de isquemia fría muy prolongado causando lesiones en los injertos que se traducían en una incidencia de NFP de hasta el 20% y una muy pobre supervivencia del injerto a medio plazo (27). Otras causas que justificarían estos resultados son las diferencias en los criterios de selección y preservación del donante, el control sobre el proceso de la donación, los protocolos de inmunosupresión y la incidencia de rechazo agudo (23, 40, 49, 56, 60, 61, 63, 74, 79, 86-88).

Los análisis realizados por varios grupos han demostrado que recibir un trasplante de DANC no constituye un factor de riesgo para la pérdida del injerto (40, 63). Tanto la supervivencia del injerto y como la del receptor de los trasplantes renales de DANC fueron similares a la de los trasplantes renales de DME que cumplían con las condiciones estándar para la donación en el presente trabajo.

Cuando se analizaron las causas de las pérdidas de los injertos en cada grupo se observó que las principales causas en el grupo de DANC fueron la NFP junto con las lesiones de isquemia-reperfusión a pesar de realizar una cuidadosa selección del donante, un cumplimiento estricto de los tiempos del programa y realizar una inmunosupresión basada en timoglobulina con inicio diferido del inhibidor de la calcineurina. El daño producido por el tiempo de isquemia caliente es la principal limitación a la hora de implantar un programa de DANC (72). Por otra parte, en el grupo de DME las principales causas de pérdida de los injertos fueron las inmunológicas, probablemente debidas a una inmunosupresión insuficiente, sin inducción en la mayoría de los receptores. No obstante, en ambos grupos los resultados de la supervivencia del injerto renal a largo plazo fueron excelentes.

8. Supervivencia del receptor

Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia de los receptores de los trasplantes renales de DANC respecto a la supervivencia de los receptores de los trasplantes de DME en ninguno de los distintos puntos de cortes analizados.

En la **Tabla 14** se muestra la supervivencia de los receptores de un trasplante renal de DANC publicada por las distintas series. La supervivencia descrita en el primer y el tercer año se sitúa entre el 90-100% y 93,5-100%, respectivamente. En los datos aportados en el presente trabajo, la supervivencia del receptor a uno y tres años fue de 98,2% y 94,3%, respectivamente. A los cinco años de seguimiento, los receptores de un DANC tuvieron una supervivencia de 93,1%, siendo la supervivencia publicada previamente del 78-90%. A largo plazo, tras diez años de seguimiento, sobrevivieron el 86,2% de los receptores. Sólo hay un trabajo en la literatura que describa este dato, y sitúa la supervivencia del paciente a los diez años de seguimiento en un 63% (60).

Se ha estudiado el impacto que tiene sobre la supervivencia del receptor recibir un trasplante de DA comparado con continuar esperando en la lista de espera hasta lograr un trasplante de DME. Recibir un trasplante de DA reducía en más de la mitad la mortalidad de los pacientes que se trasplantaban de estos donantes comparado con permanecer en la lista de espera aguardando al donante ideal (101).

Tabla 14. Revisión de la supervivencia del receptor en los trasplantes de DANC.

Autor, año	País	Población	Número	Sv receptor
Valero, 2000 (56)	España	DANC	56	1 año: 90% 5º año: 89,3%
Sánchez-Fructuoso, 2004 (88)	España	DANC DME	83 3177	10 años: 83% vs. 78%
Sánchez-Fructuoso, 2006 (63)	España	DANC DME < 60 DME > 60	320 458 126	1 año: 95% vs. 97% vs. 93% 5 años: 90% vs. 91% vs. 84%*
Gagandeep, 2006 (40)	EEUU	DANC DAC DME	216 1.814 75.865	5 años: 85% vs. 85 % vs. 85%
Diekmann, 2007 (86)	España	DANC	24	1 año: 95,8%
Hoogland, 2011 (60)	Países Bajos	DANC DAC	128 208	5 años: 78% vs. 80% 10 años: 61% vs. 60%
De Gracia, 2012 (49)	España	DANC	27	1º año: 100% 2º año: 100%
Abbout, 2012 (74)	Francia	DANC	58	1 año: 98%
Hanf, 2012 (79)	Francia	DANC DCE TPRS	27 30 24	1 año: 100% vs. 100% vs. 100% 3 año: 100% vs. 100% vs. 100%
Demiselle ,2015 (61)	Francia	DANC DCE DCS	50 57 102	1 año: 97,9% vs. 96,5% vs. 100% 3 año: 93,5%* vs. 93,6%* vs. 100%
ONT, 2016 (44)	España	DANC	1092	1 año: 98%

*p<0,05

DAC: donante fallecido en asistolia controlada; DANC: donante fallecido en asistolia no controlada; DCE: donantes con criterios expandidos; DCS: donantes con criterios estándar; DME: donante fallecido en muerte encefálica; EEUU: Estados Unidos; hECMO: circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de hipoperfusión; nECMO: circulación extracorpórea con membrana de oxigenación en condiciones de normotermia; ONT: Organización Nacional de Trasplantes; PIS: perfusión *in situ*; TRPS: trasplante de páncreas-riñón simultáneo

9. Función renal

El filtrado glomerular medido con la fórmula MDRD-4 fue inferior durante los tres primeros meses en el grupo de DANC (73). Esto fue debido a que los riñones de DANC presentan un daño isquémico manifiesto en el momento de la evaluación del donante (la creatinina sérica en el momento de la extracción se encontraba elevada) que precisa un mayor tiempo de recuperación, cursando con una mayor incidencia de RFI y mayor número de sesiones de hemodiálisis en el postrasplante (61, 63, 86). Pero a partir del tercer mes del trasplante, no se encontraron diferencias en la función renal entre ambas cohortes de trasplantados renales. La media del filtrado glomerular se mantuvo durante todo el seguimiento en 50-60 mL/min medido por la fórmula MDRD-4 (73). Todos los DANC fueron preservados mediante nECMO, que podría haber influido en estos buenos resultados. Se ha sugerido que esta técnica podría contribuir a que los injertos de DANC alcancen una mejor función renal al año del trasplante comparada con otros tipos de preservaciones del donante (61).

Es complejo realizar comparaciones con otras publicaciones que evalúan la función renal alcanzada por los trasplantes renales de DANC. La metodología descrita en otros trabajos es muy heterogénea. Se ha recogido la función renal medida como creatinina sérica, aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular medido por MDRD. Por otra parte, los grupos controles con los que se compararon también son muy diversos (donantes con criterios estándar, donantes con criterios expandidos y/o DAC) (23, 60, 61, 63, 74, 87, 88).

Una serie francesa abordó en profundidad el análisis de la función renal de los injertos de DANC. En este trabajo se compararon los resultados del filtrado glomerular

medido con MDRD en un grupo de trasplantes renales de DANC, un segundo grupo de DME con criterios expandidos y un tercer grupo de pacientes que recibían simultánea un trasplante combinado de páncreas-riñón del mismo donante. Encontraron diferencias entre los donantes, siendo los donantes de los trasplantados de páncreas-riñón simultáneo más jóvenes, presentaron un menor tiempo de isquemia fría que se tradujo en que todos los injertos renales cursaron con función renal inmediata. El filtrado glomerular de los DANC fue inferior durante todo el seguimiento respecto a los donantes de páncreas-riñón. Este estudio presenta una elevada incidencia de rechazo agudo en la cohorte de DANC a pesar del uso de timoglobulina (18,5%). El filtrado glomerular en el grupo de DANC apenas alcanzó los 50 mL/min. Los autores realizaron un análisis para estudiar los factores que influyeron en la función renal alcanzada por los trasplantes de DANC. El rechazo agudo fue la única variable que alcanzó la significación estadística en el análisis multivariable tras realizar los ajustes oportunos (RR: 11,1, $p=0,015$) (79). Otra serie del mismo país recientemente publicada también encuentra diferencias en cuanto al filtrado glomerular durante los dos primeros años entre los injertos renales de DANC y de DME con criterios estándar, pero estas diferencias desaparecen en el tercer año (61).

Algunos grupos han definido a los DANC como donantes subóptimos basándose en que la función renal que alcanzan sus injertos renales es inferior a la alcanzada por los DME con criterios estándar. Estos autores defienden la implantación de dos injertos de un mismo DANC en un único receptor. (93, 112). En la serie francesa con trasplantes renales dobles de DANC el filtrado glomerular al año es de $43,7 \pm 13,6$ mL/min y al tercer año $36,6 \pm 16$ mL/min, francamente inferior a los presentados en el presente trabajo con implante de un único injerto de DANC. El grupo francés tenía donantes más jóvenes

(edad 25-49 años), con un tiempo de isquemia caliente inferior a 125 minutos, pero la diferencia radica en que el tiempo de isquemia fría fue muy prolongado (14-22 horas), pudiendo justificar sus malos resultados (79). Consideramos que los resultados descritos en el presente trabajo demuestran que los injertos renales de DANC alcanzan una función renal óptima, no estando justificadas las prácticas de doble implante en los DANC.

La proteinuria fue diferente únicamente en el primer mes postrasplante, no evidenciándose diferencias en otros momentos del seguimiento. Otros grupos tampoco han detectado diferencias en cuanto a la proteinuria (61, 79).

10. Análisis de la supervivencia del injerto censurado por la muerte del receptor de los trasplantes renales de DANC tras 10 años de seguimiento

Los factores que influyen en la supervivencia del injerto renal de un DANC son poco conocidos, ya que los estudios en este sentido se han centrado en los DAC. Una selección muy restrictiva de los DANC podría descartar órganos viables prolongando la duración de los pacientes con ERC en la lista de espera para ser trasplantados. Por otra parte, una selección muy laxa aumentaría el número de trasplantes renales, pero con peores resultados. Finalmente, es erróneo asumir que los factores que influyen en la supervivencia de los trasplantes renales de DME son los mismos para los trasplantes renales de DANC (72).

Cuando se realizó el análisis para identificar los factores asociados con la supervivencia del injerto censurada por la muerte del receptor tras 10 años de seguimiento, sólo se encontró que la edad de DANC superior a 50 años podría duplicar el riesgo de la pérdida del injerto, aunque no alcanzó la significación estadística. Aunque los programas de DANC han propuesto fijar el límite de la edad máxima de aceptación del donante entre los 55-65 años, la edad máxima de los DANC para optimizar los resultados de sus trasplantes renales todavía no ha sido dilucidada (11, 41, 42, 44, 61, 63).

Los resultados de este trabajo sugieren que los trasplantes renales de DANC mayores de 50 años podrían tener una peor supervivencia censurada por el fallecimiento del receptor a largo plazo. Aunque el análisis multivariable no alcanzó la significación estadística, se quedó muy próximo ($p=0,058$) y podría tratarse de un

problema de tamaño muestral. Es necesario realizar estudios con mayor potencia estadística para confirmar estos hallazgos. Hoogland observó que según se incrementa la edad del DA, disminuye la supervivencia trasplante renal (113). Esta publicación estaría en consonancia con lo descrito en el presente trabajo.

Algunos grupos han sugerido que el tiempo de isquemia caliente superior a dos horas y los tiempos de isquemia fría por encima de dieciocho horas podría ejercer un efecto deletéreo en la supervivencia del injerto (44). Se ha postulado que los órganos de DANC podría ser más susceptibles a la injuria causada por los tiempos de isquemia fría prolongados (72). No se encontró ninguna relación en el presente trabajo. Esto podría justificarse porque el protocolo se aplica de forma rigurosa en el Hospital Universitario Doce de Octubre minimiza tanto el tiempo de isquemia caliente como el tiempo de isquemia fría. Los órganos que excedieron los tiempos acordados en el programa fueron rechazados.

Otros grupos han sugerido que la preservación del donante mediante nECMO podría mejorar la supervivencia de los trasplantes renales de DANC. Aunque algunos trabajos muestran unos resultados favorables a esta hipótesis, no fueron concluyentes por su escaso tamaño muestral (44, 56, 61). El presente estudio no fue diseñado para resolver esta cuestión, puesto que todos los DANC fueron preservados de forma uniforme con nECMO. No obstante, los buenos resultados de esta serie podrían haberse visto beneficiados por los efectos atribuidos a esta técnica (disminución de la NFP, del RFI y de los días de recuperación de la función renal).

Tras la extracción todos los injertos fueron preservados mediante la técnica estática en frío, por lo que el papel de la máquina de preservación en los trasplantes renales de DANC queda fuera del alcance de este estudio.

Hace casi 25 años se describió que el RFI no tenía un efecto deletéreo en la evolución de los trasplantes de DA (114). Pero su aplicación al grupo de los DANC se confirmó hasta más tarde (88). El presente trabajo refuerza esta idea tras realizar un seguimiento a largo plazo en los trasplantes renales de DANC con y sin RFI.

Se ha descrito que los pacientes que reciben un retrasplante con DANC tienen una supervivencia del injerto inferior a los que se trasplantan por primera vez (44). El número de segundos trasplantes en la cohorte de DANC fue muy bajo (5,9%), lo que limita estadísticamente la identificación alguna asociación.

Respecto a las causas de la ERC se observó que la poliquistosis renal podría ser un factor protector, aunque no alcanzó la significación estadística en el análisis multivariable. Este dato no ha sido estudiado en ninguna población de trasplantados renales de DANC. En el registro americano de trasplante se observó que los paciente con poliquistosis renal que se trasplantaban, sus injertos tenían la mejor la supervivencia (13). Otros autores han encontrado resultados similares. Se ha postulado que los pacientes trasplantados con poliquistosis renal podrían tener mejor pronóstico porque su enfermedad de base no recurre en el postrasplante, tienen menos comorbilidades, reciben menos transfusiones y están menos inmunizados (115-117).

11. Análisis de la supervivencia del receptor de los trasplantes renal de DANC tras 10 años de seguimiento

Los factores que influyen en la supervivencia de los receptores de un trasplante renal de DANC no han sido estudiados. En este trabajo los factores que se asociaron con la muerte del receptor en la cohorte de DANC fueron: tener una nefropatía diabética como causa de la ERC y haber tenido un tumor antes de la realización del trasplante renal. La edad del paciente en el momento del trasplante superior a 50 años presentaba una tendencia como factor de riesgo, pero no alcanzó la significación estadística. En los trasplantes renal de DME, la edad del receptor y la DM son factores de riesgo independientes para la mortalidad del receptor (118-120). En cuanto a la patología tumoral previa al trasplante renal, se ha estimado que el porcentaje de recidiva de los pacientes que han tenido un tumor está entre 22-27%, pudiendo justificar el aumento de la mortalidad (121, 122).

12.Limitaciones y fortalezas del proyecto de la tesis

Una de las principales limitaciones del estudio se debe a su diseño. Se trata de un estudio de cohortes que compara los resultados de una cohorte de trasplantes renales de DANC con otra cohorte de trasplantes renales de DME que cumplieran con los criterios estándar para la donación. Se eligió este grupo como control por ser los donantes fallecidos con mejores resultados. Sin embargo, las características de los donantes y de los receptores no fueron apareadas, así como el protocolo de inmunosupresión y el tiempo de isquemia fría fueron diferentes entre ambos grupos. Estas diferencias podrían haber confundido la comparación de los resultados entre trasplantes renales de DANC y de DME. Aunque el tamaño muestral es significativo, puede que haya sido insuficiente para detectar algunas diferencias en el estudio.

Teniendo en cuenta la diversidad en los protocolos de los diferentes grupos que obtienen órganos de DANC, consideramos que el carácter unicéntrico del presente estudio no constituye una limitación ya que aporta uniformidad a la serie. Se decidió comparar los resultados de los trasplantes renales de DANC con los mejores donantes fallecidos, los DME que cumplen con los criterios estándar de la donación con un periodo de seguimiento prolongado para tratar de evidenciar las diferencias entre ambos grupos. Finalmente, cuando se estudiaron los factores de riesgo asociados a los eventos estudiados se corrigieron los potenciales factores de confusión con el análisis de regresión multivariable.

12. CONCLUSIONES

12. Conclusiones

1. La supervivencia del injerto renal, tanto global como censurada por la muerte del receptor, alcanzada por los trasplantes renales de donantes fallecidos en asistolia no controlada fue igual a la alcanzada por los trasplantes renales de donantes fallecidos por criterios neurológicos que cumplieran con los criterios estándar para la donación tras 10 años de seguimiento.
2. La edad de los donantes fallecidos en asistolia no controlada superior a 50 años podría ser un factor de riesgo para la supervivencia del injerto censurada por la muerte del receptor tras 10 años de seguimiento, aunque no alcanzó la significación estadística en el análisis multivariable.
3. La supervivencia de los receptores de un trasplante renal de donantes fallecidos en asistolia no controlada fue igual a la alcanzada por los receptores de un trasplante renal de donantes fallecidos por criterios neurológicos que cumplieran con los criterios estándar para la donación tras 10 años de seguimiento.
4. Los receptores de un trasplante de donantes fallecidos en asistolia no controlada con edad superior a 50 años, una nefropatía diabética y antecedente de patología tumoral presentan un riesgo incrementado de fallecer a los 10 años de seguimiento.
5. La función renal, medida como filtrado glomerular mediante la fórmula de MDRD-4 y la proteinuria medida en orina de 24 horas, de los trasplantes renales de donantes fallecidos en asistolia no controlada fueron similares a las alcanzadas por los trasplantes renales de donantes

fallecidos por criterios neurológicos que cumplieran con los criterios estándar para la donación a partir del tercer mes de seguimiento.

6. No hubo diferencias en cuanto a la no función primaria entre ambas cohortes, pero en los trasplantes renales de donantes fallecidos en asistolia no controlada hubo mayor incidencia de retraso de la función del injerto, aunque no condicionó un mayor número de rechazos agudos probados por biopsia durante el primer año.
7. El programa de donantes fallecidos en asistolia no controlada permitió incrementar en un 18,9% la actividad de trasplante renal en Hospital Universitario Doce de Octubre con unos resultados superponibles a los de una cohorte de trasplantes renales de donantes fallecidos por criterios neurológicos que cumplieran con los criterios estándar para la donación tras 10 años de seguimiento. Estos resultados se obtienen, siempre y cuando se cumplan con todas las directrices del programa del Hospital Universitario Doce de Octubre: reducir el estrés isquémico con unos criterios uniformes de selección del donante, unos estrictos límites en el tiempo de parada cardiorrespiratoria y en el tiempo de isquemia caliente, una preservación mediante nECMO y una inmunosupresión diseñada para minimizar el daño isquémico en el injerto renal basada en la inducción con timoglobulina y la introducción diferida del tacrolimus.

13. BIBLIOGRAFÍA

13. Bibliografía

1. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Jr., Hart LG, Blagg CR, Gutman RA et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. The New England journal of medicine 1985;312(9):553-559.
2. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. The New England journal of medicine 1994;331(6):365-376.
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. The New England journal of medicine 1999;341(23):1725-1730.
4. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2005;16(6):1859-1865.
5. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney Int 1996;50(1):235-242.
6. Lorenzo-Sellares V, Pedrosa MI, Santana-Exposito B, Garcia-Gonzalez Z, Barroso-Montesinos M. Cost analysis and sociocultural profile of kidney patients. Impact of the treatment method. Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia 2014;34(4):458-468.
7. Gaylin DS, Held PJ, Port FK, Hunsicker LG, Wolfe RA, Kahan BD et al. The impact of comorbid and sociodemographic factors on access to renal transplantation. Jama 1993;269(5):603-608.

8. Trasplantes ONd. Donación y Trasplante. España 2017. 2018; Available from:
http://www.ont.es/mailings/DOSSIER_DONACIÓN_2017.pdf

9. Trasplantes ONd. Dossier de Actividad de Trasplante Renal. España 2017. 2018
[cited 2018 2018]; Available from: [http://www.ont.es/mailings/DOSSIER
RENAL_2017.pdf](http://www.ont.es/mailings/DOSSIER_RENAL_2017.pdf)

10. Nefrología SEd. Registro español de enfermos renales. Informe de diálisis y
trasplante 2016. 2016 [cited 2017; Available from:
http://www.senefro.org/contents/webstructure/InformeREER_2016_BURGOS.pdf

11. Trasplantes ONd. Donación en asistolia en España. Situación actual y
recomendaciones. Documento de Consenso Nacional 2012. 2012; Available from:
[http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACI%C3%93N EN ASISTOLIA
EN ESPA%C3%91A. SITUACI%C3%93N ACTUAL Y RECOMENDACIONES.pdf](http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACI%C3%93N_EN_ASISTOLIA_EN_ESPA%C3%91A_SITUACI%C3%93N_ACTUAL_Y_RECOMENDACIONES.pdf).

12. Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and
organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. Rev Immunogenet
1999;1(3):334-342.

13. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A et al.
OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. American journal of transplantation :
official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of
Transplant Surgeons 2018;18 Suppl 1:18-113.

14. Guirado L, Vela E, Cleries M, Diaz JM, Facundo C, Garcia-Maset R et al. [Why
renal transplant from living donors gives better results than cadaver renal transplant?].
Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia 2008;28(2):159-167.

15. Papalois VE, Moss A, Gillingham KJ, Sutherland DE, Matas AJ, Humar A. Pre-emptive transplants for patients with renal failure: an argument against waiting until dialysis. *Transplantation* 2000;70(4):625-631.
16. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000;58(3):1311-1317.
17. Nijboer WN, Schuurs TA, van der Hoeven JA, Leuvenink HG, van der Heide JJ, van Goor H et al. Effects of brain death on stress and inflammatory response in the human donor kidney. *Transplantation proceedings* 2005;37(1):367-369.
18. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2003;3 Suppl 4:114-125.
19. Chang RW. Transplantation of non-heart-beating donor kidneys. *Lancet* 1995;346(8970):322.
20. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *Jama* 1968;205(6):337-340.
21. Squifflet JP. The history of transplantation at the Catholic University of Louvain Belgium 1963-2003. *Acta chirurgica Belgica* 2003;103(3 Spec No):10-20.
22. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955;34(2):327-382.

23. Alonso A, Fernandez-Rivera C, Villaverde P, Oliver J, Cillero S, Lorenzo D et al. Renal transplantation from non-heart-beating donors: a single-center 10-year experience. *Transplantation proceedings* 2005;37(9):3658-3660.
24. Alvarez J, Iglesias J, Pulido O, Maldonado L, San Juan G, Sanchez P et al. Type I non-heart-beating donors: policy and results. *Transplantation proceedings* 1997;29(8):3552.
25. Arias J, Alvarez J, Gomez M, Landa JI, Picardo A, Muguerza J et al. Successful renal transplantation with kidneys from asystolic donors maintained under extracorporeal cardiopulmonary bypass: 6-month follow-up. *Transplantation proceedings* 1991;23(5):2581-2583.
26. Balupuri S, Buckley P, Snowden C, Mustafa M, Sen B, Griffiths P et al. The trouble with kidneys derived from the non heart-beating donor: a single center 10-year experience. *Transplantation* 2000;69(5):842-846.
27. Brook NR, Waller JR, Richardson AC, Andrew Bradley J, Andrews PA, Koffman G et al. A report on the activity and clinical outcomes of renal non-heart beating donor transplantation in the United Kingdom. *Clinical transplantation* 2004;18(6):627-633.
28. Dupriez F, De Pauw L, Darius T, Mourad M, Penaloza A, Van Deynse D et al. Fourteen years of experience in uncontrolled organ donation after cardio-circulatory death. *Transplantation proceedings* 2014;46(9):3134-3137.
29. Kowalski AE, Light JA, Ritchie WO, Sasaki TM, Callender CO, Gage F. A new approach for increasing the organ supply. *Clinical transplantation* 1996;10(6 Pt 2):653-657.

30. Metcalfe MS, Butterworth PC, White SA, Saunders RN, Murphy GJ, Taub N et al. A case-control comparison of the results of renal transplantation from heart-beating and non-heart-beating donors. *Transplantation* 2001;71(11):1556-1559.
31. Valero R, Sanchez J, Cabrer C, Salvador L, Oppenheimer F, Manyalich M. Organ procurement from non-heart-beating donors through in situ perfusion or total body cooling. *Transplantation proceedings* 1995;27(5):2899-2900.
32. Vroemen JP, van der Vliet JA, Kootstra G. The emergency in situ preservation of kidneys for transplantation. *The Netherlands journal of surgery* 1983;35(2):55-60.
33. Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambuhl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *The New England journal of medicine* 2002;347(4):248-255.
34. Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2011;24(7):676-686.
35. Vromen MA, Leunissen KM, Persijn GG, Kootstra G. Short- and long-term results with adult non-heart-beating donor kidneys. *Transplantation proceedings* 1988;20(5):743-745.
36. Wijnen RM, Booster MH, Stubenitsky BM, de Boer J, Heineman E, Kootstra G. Outcome of transplantation of non-heart-beating donor kidneys. *Lancet* 1995;345(8957):1067-1070.
37. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplantation proceedings* 1995;27(5):2893-2894.

38. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2016;29(7):749-759.
39. Transplantation GOoDa. Organ Donation and Transplantation Activities, 2015 Report. 2015 [cited 2017; Available from: <http://www.transplant-observatory.org/organ-donation-transplantation-activities-2015-report/>]
40. Gagandeep S, Matsuoka L, Mateo R, Cho YW, Genyk Y, Sher L et al. Expanding the donor kidney pool: utility of renal allografts procured in a setting of uncontrolled cardiac death. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2006;6(7):1682-1688.
41. Dominguez-Gil B, Duranteau J, Mateos A, Nunez JR, Cheisson G, Corral E et al. Uncontrolled donation after circulatory death: European practices and recommendations for the development and optimization of an effective programme. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2016;29(8):842-859.
42. Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD. Protocols for uncontrolled donation after circulatory death: a systematic review of international guidelines, practices and transplant outcomes. Critical care 2015;19:268.
43. Wynen RM, Booster M, Speatgens C, Yin M, van Hooff JP, de Boer J et al. Long-term follow-up of transplanted non-heart-beating donor kidneys: preliminary results of a retrospective study. Transplantation proceedings 1993;25(1 Pt 2):1522-1523.

44. Trasplantes ONd. Informe de Actividad de Donación y Trasplante de Donantes en Asistolia. España 2016. 2016 [cited 2018 2018]; Available from: [http://www.ont.es/mailings/INFORME DONACIÓN%20EN%20ASISTOLIA%202016.pdf](http://www.ont.es/mailings/INFORME%20DONACIÓN%20EN%20ASISTOLIA%202016.pdf)
45. Oppenheimer F, Cofan F, Valero R, F. Lomeña, Setoain FJ, Manyalich M et al. Trasplante de riñones procedentes de donantes en asistolia: experiencia del Hospital Clínico de Barcelona. Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia 1996;16(S2):73-79.
46. Alonso A, Buitron JG, Gomez M, Fernandez Garcia A, Fernandez Rivera C, Oliver J et al. Short- and long-term results with kidneys from non-heart-beating donors. Transplantation proceedings 1997;29(1-2):1378-1380.
47. Arias J, Alvarez J, Gómez M, Landa JI, Picardo A, Muguerza J et al. Successful Renal Transplantation With Kidneys From Asystolic Donors Maintained Under Extracorporeal Cardiopulmonar Bypass: 6-Month Follop-Up. Transplantation proceedings 1991;23(5):2581-2583.
48. Andres A, Morales E, Vazquez S, Cebrian MP, Nuno E, Ortuno T et al. Lower rate of family refusal for organ donation in non-heart-beating versus brain-dead donors. Transplantation proceedings 2009;41(6):2304-2305.
49. de Gracia MC, Osorio JM, Perez-Villares JM, Galindo P, Ruiz MC, Perez-Marfil A et al. A new program of kidney transplantation from donors after cardiac death in Spain. Transplantation proceedings 2012;44(9):2518-2520.
50. Minambres E, Suberviola B, Guerra C, Lavid N, Lassalle M, Gonzalez-Castro A et al. Experience of a Maastrich type II non heart beating donor program in a small city: preliminary results. Medicina intensiva 2015;39(7):433-441.

51. Roberts KJ, Bramhall S, Mayer D, Muiesan P. Uncontrolled organ donation following prehospital cardiac arrest: a potential solution to the shortage of organ donors in the United Kingdom? *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2011;24(5):477-481.
52. Pabisiak K, Krejczy A, Dutkiewicz G, Safranow K, Sienko J, Bohatyrewicz R et al. Nonaccidental Out-of-Hospital Cardiac Arrest in an Urban Area as a Potential Source of Uncontrolled Organ Donors. *Ann Transplant* 2016;21:582-586.
53. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. *The British journal of surgery* 2009;96(6):685-691.
54. Gok MA, Buckley PE, Shenton BK, Balupuri S, El-Sheikh MA, Robertson H et al. Long-term renal function in kidneys from non-heart-beating donors: A single-center experience. *Transplantation* 2002;74(5):664-669.
55. Snoeijs MG, Winkens B, Heemskerk MB, Hoitsma AJ, Christiaans MH, Buurman WA et al. Kidney transplantation from donors after cardiac death: a 25-year experience. *Transplantation* 2010;90(10):1106-1112.
56. Valero R, Cabrer C, Oppenheimer F, Trias E, Sanchez-Ibanez J, De Cabo FM et al. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2000;13(4):303-310.
57. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, Perez-Contin MJ, Fernandez C, Alvarez J et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2000;11(2):350-358.

58. Hattori R, Ono Y, Yoshimura N, Hoshinaga K, Nishioka T, Ishibashi M et al. Long-term outcome of kidney transplant using non-heart-beating donor: multicenter analysis of factors affecting graft survival. *Clinical transplantation* 2003;17(6):518-521.
59. Mizutani K, Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Nishiyama N, Kamihira O et al. Use of marginal organs from non-heart-beating cadaveric kidney donors. *Transplantation* 2001;72(8):1376-1380.
60. Hoogland ER, Snoeijs MG, Winkens B, Christaans MH, van Heurn LW. Kidney transplantation from donors after cardiac death: uncontrolled versus controlled donation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011;11(7):1427-1434.
61. Demiselle J, Augusto JF, Videcoq M, Legeard E, Dube L, Templier F et al. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2016;29(4):432-442.
62. Miranda-Utrera N, Medina-Polo J, Pamplona-Casamayor M, Passas-Martinez JB, Rodriguez-Antolin A, de la Rosa Kehrmann F et al. Uncontrolled non-heartbeating donors (types i-ii) with normothermic recirculation vs. heartbeating donors: evaluation of functional results and survival. *Actas urologicas espanolas* 2015;39(7):429-434.
63. Sanchez-Fructuoso AI, Marques M, Prats D, Conesa J, Calvo N, Perez-Contin MJ et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Annals of internal medicine* 2006;145(3):157-164.

64. Molina M, Apaza J, Gonzalez Monte E, Gutierrez Martinez E, Sevillano AM, Marin JP et al. Results of kidney transplantation from deceased donors with acute kidney injury. *Transplantation proceedings* 2015;47(1):42-44.
65. Andres A, Herrero JC, Morales E, Praga M, Vazquez S, Vereda M et al. The double or single renal graft depending on the percentage of glomerulosclerosis in the preimplant biopsy reduces the number of discarded kidneys from donors older than 60 years. *Transplantation proceedings* 1999;31(6):2285-2286.
66. Olasveengen TM, de Caen AR, Mancini ME, Maconochie IK, Aickin R, Atkins DL et al. 2017 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations Summary. *Circulation* 2017;136(23):e424-e440.
67. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007;7(7):1849-1855.
68. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine* 2013;158(11):825-830.
69. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of*

the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2016;16(5):1474-1479.

70. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M et al. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2016;16(5):1588-1595.

71. Goldberg DS, Abt PL, Blumberg EA, Van Deerlin VM, Levine M, Reddy KR et al. Trial of Transplantation of HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. The New England journal of medicine 2017;376(24):2394-2395.

72. van Heurn LW, Talbot D, Nicholson ML, Akhtar MZ, Sanchez-Fructuoso AI, Weekers L et al. Recommendations for donation after circulatory death kidney transplantation in Europe. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2016;29(7):780-789.

73. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Annals of internal medicine 1999;130(6):461-470.

74. Abboud I, Viglietti D, Antoine C, Gaudes F, Meria P, Tariel E et al. Preliminary results of transplantation with kidneys donated after cardiocirculatory determination of death: a French single-centre experience. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012;27(6):2583-2587.

75. Brook NR, White SA, Waller JR, Veitch PS, Nicholson ML. Non-heart beating donor kidneys with delayed graft function have superior graft survival compared with conventional heart-beating donor kidneys that develop delayed graft function. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2003;3(5):614-618.
76. Fieux F, Losser MR, Bourgeois E, Bonnet F, Marie O, Gaudes F et al. Kidney retrieval after sudden out of hospital refractory cardiac arrest: a cohort of uncontrolled non heart beating donors. *Critical care* 2009;13(4):R141.
77. Geraci PM, Sepe V. Non-heart-beating organ donation in Italy. *Minerva anestesologica* 2011;77(6):613-623.
78. Gonzalez Segura C, Castela AM, Torras J, Gil-Vernet S, Lopez Costea MA, Riera L et al. Long-term follow up of transplanted non-heart-beating donor kidneys. *Transplantation proceedings* 1995;27(5):2948-2950; discussion 2935-2949.
79. Hanf W, Cudas R, Meas-Yedid V, Berthiller J, Buron F, Chauvet C et al. Kidney graft outcome and quality (after transplantation) from uncontrolled deceased donors after cardiac arrest. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2012;12(6):1541-1550.
80. Lafuente O, Sanchez-Sobrinho B, Perez M, Lopez-Sanchez P, Janeiro D, Rubio E et al. Midterm Results of Renal Transplantation From Controlled Cardiac Death Donors Are Similar to Those From Brain Death Donors. *Transplantation proceedings* 2016;48(9):2862-2866.
81. Mateos-Rodriguez A, Pardillos-Ferrer L, Navalpotro-Pascual JM, Barba-Alonso C, Martin-Maldonado ME, Andres-Belmonte A. Kidney transplant function using organs

from non-heart-beating donors maintained by mechanical chest compressions.

Resuscitation 2010;81(7):904-907.

82. Pokorny H, Rockenschaub S, Puhalla H, Blaicher W, Windhager T, Berlakovich

GA et al. Transplantation of kidneys from non-heart-beating donors: retrospective

analysis of the outcome. Transplantation proceedings 1997;29(8):3545-3548.

83. Renkens JJ, Rouflart MM, Christiaans MH, van den Berg-Loonen EM, van Hooff

JP, van Heurn LW. Outcome of nonheart-beating donor kidneys with prolonged

delayed graft function after transplantation. American journal of transplantation :

official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of

Transplant Surgeons 2005;5(11):2704-2709.

84. Reznik O, Skvortsov A, Loginov I, Ananyev A, Bagnenko S, Moysyuk Y. Kidney

from uncontrolled donors after cardiac death with one hour warm ischemic time:

resuscitation by extracorporeal normothermic abdominal perfusion "in situ" by

leukocytes-free oxygenated blood. Clinical transplantation 2011;25(4):511-516.

85. Viglietti D, Abboud I, Hill G, Vernerey D, Nochy D, Antoine C et al. Kidney

allograft fibrosis after transplantation from uncontrolled circulatory death donors.

Transplantation 2015;99(2):409-415.

86. Diekmann F, Campistol JM, Saval N, Gutierrez-Dalmau A, Arellano EM, Crespo

M et al. Sequential quadruple immunosuppression including sirolimus in extended

criteria and nonheartbeating donor kidney transplantation. Transplantation

2007;84(3):429-432.

87. Frutos MA, Burgos D, Cabello M, Gonzalez Molina M, Martín Reyes G, Martínez

JM et al. Trasplante renal con riñones extraídos en parada cardíaca: ¿son donantes

límite? Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia 1998;XVIII(S 5):58-63.

88. Sanchez-Fructuoso A, Prats Sanchez D, Marques Vidas M, Lopez De Novales E, Barrientos Guzman A. Non-heart beating donors. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2004;19 Suppl 3:iii26-31.

89. Fernandez-Ruiz M, Andres A, Lopez-Medrano F, Gonzalez E, Lumbreras C, San-Juan R et al. Infection risk in kidney transplantation from uncontrolled donation after circulatory death donors. Transplantation proceedings 2013;45(4):1335-1338.

90. Miranda-Utrera N, Medina-Polo J, Pamplona M, de la Rosa F, Rodriguez A, Duarte JM et al. Donation after cardiac death: results of the SUMMA 112 - Hospital 12 de Octubre Program. Clinical transplantation 2013;27(2):283-288.

91. Sanchez-Fructuoso AI, Marques M, Conesa J, Ridao N, Rodriguez A, Blanco J et al. Use of different immunosuppressive strategies in recipients of kidneys from nonheart-beating donors. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2005;18(5):596-603.

92. Alvarez J, del Barrio R, Arias J, Ruiz F, Iglesias J, de Elias R et al. Non-heart-beating donors from the streets: an increasing donor pool source. Transplantation 2000;70(2):314-317.

93. Navarro A, Escalante JL, Andres A. Donor detection and organ procurement in the Madrid region. Group of Transplant Coordinators of the Region of Madrid. Transplantation proceedings 1993;25(6):3130-3131.

94. Trasplantes ONd. Memoria de Actividad de Donacion. 2016 [cited 2017; Available from: [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria Donaci3n%202016.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Donaci3n%202016.pdf)

95. Sanchez-Fructuoso AI. Kidney transplantation from non-heart-beating donors. Transplantation proceedings 2007;39(7):2065-2067.
96. Debout A, Foucher Y, Trebern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. Kidney Int 2015;87(2):343-349.
97. Jochmans I, Darius T, Kuypers D, Monbaliu D, Goffin E, Mourad M et al. Kidney donation after circulatory death in a country with a high number of brain dead donors: 10-year experience in Belgium. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2012;25(8):857-866.
98. Locke JE, Segev DL, Warren DS, Dominici F, Simpkins CE, Montgomery RA. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: implications for allocation and preservation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2007;7(7):1797-1807.
99. Summers DM, Johnson RJ, Allen J, Fuggle SV, Collett D, Watson CJ et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. Lancet 2010;376(9749):1303-1311.
100. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Beiras A, Reichart B, Thein E. Impact of polyclonal anti-thymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia-reperfusion injury. Transpl Immunol 2009;20(4):224-228.
101. Snoeijs MG, Schaubel DE, Hene R, Hoitsma AJ, Idu MM, Ijzermans JN et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2010;21(6):1015-1021.

102. Starzl TE, Fung J, Jordan M, Shapiro R, Tzakis A, McCauley J et al. Kidney transplantation under FK 506. *Jama* 1990;264(1):63-67.
103. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989;2(8670):1000-1004.
104. Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. *The New England journal of medicine* 1998;338(4):221-225.
105. Sanchez-Fructuoso AI, de Miguel Marques M, Prats D, Barrientos A. Non-heart-beating donors: experience from the Hospital Clinico of Madrid. *Journal of nephrology* 2003;16(3):387-392.
106. Fernandez-Fresnedo G, Zubimendi JA, Cotorruelo JG, de Francisco AL, Ruiz JC, Rodrigo E et al. Significance of age in the survival of diabetic patients after kidney transplantation. *Int Urol Nephrol* 2002;33(1):173-177.
107. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998;53(1):217-222.
108. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004;4(1):87-93.
109. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for hospitalization for bacterial or viral infection in renal transplant recipients--an analysis of USRDS data.

- American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2007;7(3):653-661.
110. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2009;48(6):772-786.
 111. San Juan R, Aguado JM, Lumberras C, Fortun J, Munoz P, Gavalda J et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. Clin Infect Dis 2008;47(7):875-882.
 112. Hanf W, Petruzzo P, Meas-Yedid V, Berthiller J, Martin X, Morelon E et al. Dual kidney transplantation from uncontrolled deceased donors after cardiac arrest: a possible option. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association 2014;21(2):204-206.
 113. Hoogland ER, van Smaalen TC, Christiaans MH, van Heurn LW. Kidneys from uncontrolled donors after cardiac death: which kidneys do worse? Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2013;26(5):477-484.
 114. Daemen JW, Kootstra G, Wijnen RM, Yin M, Heineman E. Nonheart-beating donors: the Maastricht experience. Clinical transplants 1994:303-316.
 115. Johnston O, O'Kelly P, Donohue J, Walshe JJ, Little DM, Hickey D et al. Favorable graft survival in renal transplant recipients with polycystic kidney disease. Ren Fail 2005;27(3):309-314.
 116. Jacquet A, Pallet N, Kessler M, Hourmant M, Garrigue V, Rostaing L et al. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2011;24(6):582-587.

117. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Lafayette RA, Winkelmayer WC. Kidney Transplantation Outcomes across GN Subtypes in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2017;28(2):632-644.
118. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1997;12(8):1672-1679.
119. Becker BN, Becker YT, Pinar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Friedman A et al. Using renal transplantation to evaluate a simple approach for predicting the impact of end-stage renal disease therapies on patient survival: observed/expected life span. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):653-659.
120. Lufft V, Dannenberg B, Schlitt HJ, Pichlmayr R, Brunkhorst R. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus type I after kidney transplantation: a case-control study. *Clin Nephrol* 2004;61(4):238-245.
121. Barrett WL, First MR, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;72(7):2186-2189.
122. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993;55(4):742-747.

14. ANEXOS

14. Anexos

1. Anexo 1. Protocolo de donación en asistolia del Hospital Universitario Doce de Octubre.



PROTOCOLO DEL DONANTE A CORAZÓN PARADO

HOSPITAL 12 DE OCTUBRE



COORDINACIÓN DE TRASPLANTES – HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

ÍNDICE DEL PROTOCOLO DE DONANTE A CORAZÓN PARADO

- Introducción:
 1. Justificación.
 2. Antecedentes históricos.
 3. Clasificación.
 4. Particularidades.
 5. Traslados en helicóptero.
- Ámbito de desarrollo del programa:
 1. Entidades implicadas: Hospital 12 de Octubre, SUMMA 112, SESCAM.
- Pacientes susceptibles de entrar en el proceso de donación y trasplante (criterios de inclusión):
 1. Ámbito extrahospitalario.
 2. Ámbito hospitalario.
- Actuaciones extrahospitalarias tras la entrada en el proceso de donante a corazón parado (DCP):
 1. Diagnóstico extrahospitalario de parada cardíaca irreversible.
 2. Activación del DCP.
 3. Primer contacto con el hospital.
 4. Traslado: Ambulancia, helicóptero.
- Actuación intrahospitalaria mientras se traslada el DCP:
 1. Llamadas desde la Coordinación.
 2. Preparación de la cama en UCI-1ª Planta Urgencias.
 3. Preparación de quirófano.
- Llegada al hospital del DCP:
 1. Personal que lo recibe: Intensivista, enfermera y coordinador médico.
- Diagnóstico de muerte por parada cardíaca:
 1. Firma del certificado de muerte: Médico UCI.
 2. Actuaciones sobre el cadáver.
- Traslado a quirófano del DCP:
 1. Recorrido.
 2. Material necesario.
 3. Personal necesario.
 4. Monitorización en el traslado.

- Recepción en el quirófano del DCP:
 1. Personal que lo recibe.
 2. Monitorización en el quirófano.
 3. Máquina de circulación extracorpórea.
- Canalización de femorales:
 1. Cirujano.
 2. Catéteres.
- Entrada en bomba (*tiempo máximo de bomba: 240 minutos*):
 1. Tiempo máximo hasta su entrada: 120 minutos (150 minutos en casos individualizados).
 2. Personal que controla la bomba.
 3. Monitorización hemodinámica.
 4. Análisis.
 5. Personal.
- Trámites legales:
 1. Localización de familiares.
 2. Entrevista familiar.
 3. Petición al Juzgado.
- Extracción de órganos:
 1. Composición del equipo extractor hepático.
 2. Composición del equipo extractor renal.
 3. Composición del equipo extractor pulmonar.
 4. Extracción de tejidos: equipo extractor.
 5. Preparación del cadáver.
- Composición de equipos.
- Documentos anexos:
 1. “Timetable” con momento del proceso, lugar y personal que interviene.
 2. Documento de comunicación al Juzgado sobre las maniobras de preservación.
 3. Documento sobre informe clínico al Juzgado.
 4. Documento sobre muerte por parada cardíaca.
 5. Petición familiar y judicial.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de las técnicas quirúrgicas, de los cuidados pre, intra y postoperatorios de los pacientes, de la inmunología del trasplante y de la preservación de los órganos, ha hecho que los trasplantes de órganos y tejidos se conviertan en una terapia eficaz para un número importante de enfermedades, alargando de forma significativa la supervivencia de los pacientes y la calidad de vida de los mismos. Por todo ello, las indicaciones de los mismos han crecido de forma significativa haciendo que cada vez más pacientes se puedan beneficiar de un trasplante. Este incremento en el número de indicaciones no se ha acompañado de un aumento proporcional en el número de donantes, por lo que las listas de espera continuando creciendo.

España ha hecho un gran esfuerzo en los últimos años y ha incrementado el número de donantes en muerte cerebral hasta cifras de 34 pmp, muy por encima de cualquier otro país desarrollado. Este logro se basa en la profesionalización del proceso detectando todas las muertes cerebrales que se producen en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIS) e introduciéndolas en el proceso de donación y trasplante. Esto incluye la valoración del donante, su mantenimiento hemodinámico, el consentimiento familiar y la distribución de los órganos donados. Una de las bases en la obtención de estas cifras es la ampliación de la edad del donante con la sistemática utilización de órganos de donantes mayores de 60 años. Así, los últimos datos del registro de donación del año 2008 muestran que el 44% de los 34,2 donantes pmp en España son mayores de 60 años, teniendo el 23,4% más de 70 años (1).

A pesar de este gran número de donantes, las listas de espera de trasplante no se reducen y hay bolsas de receptores de determinadas características que han de esperar años para recibir un trasplante renal y meses para recibir un trasplante hepático, siempre y cuando no fallezcan antes.

Para el trasplante renal la primera alternativa al donante en muerte cerebral (MC) sería el donante vivo. En nuestra opinión, esta opción debería orientarse al paciente en prediálisis; mientras que para el paciente con cirrosis el trasplante hepático de vivo es una alternativa de gran vigencia. La segunda alternativa es el donante a corazón parado (DCP). Utilizado antes del reconocimiento científico y legal de la MC, su uso se desechó por el alto índice de fracasos inmediatos (trombosis, no funciones primarias...) debido a la alta isquemia caliente que tenían los órganos obtenidos de estos donantes. Las técnicas de reanimación cardiopulmonar con la intubación y el masaje eficaz, han logrado la “resucitación” de muchos pacientes. Del mismo modo, logran mantener una adecuada perfusión de los órganos de los pacientes que no responden. Todo esto, llevó a retomar la extracción de órganos procedentes de estos donantes. Por lo tanto el uso de estos donantes a corazón parado, que fueron abandonados tras la llegada de la muerte cerebral, han mostrado ser una vía válida para la obtención de órganos. Así los riñones procedentes de DCP tienen una supervivencia a largo plazo superponible o incluso superior a los obtenidos de donantes con MC (2-8).

El objetivo de este protocolo es: ***La utilización de órganos y tejidos para el trasplante de aquellas personas que fallecen por parada cardíaca irreversible y cumplen los requisitos generales de los donantes.***

Por lo tanto, definimos los donantes a corazón parado como aquellos donantes en los que la muerte se diagnostica por parada cardíaca irreversible.

La puesta en marcha del proyecto de donantes a corazón parado ha supuesto un importante desafío para los equipos de trasplante a nivel mundial, siendo los tiempos y la reducción de la isquemia los principales obstáculos. Con el fin de facilitar y sistematizar este proceso, Kootstra propuso en 1995 una clasificación de los donantes a corazón parado en cuatro categorías considerando el tipo de parada cardíaca y la dificultad para su realización. Esta estratificación fue aceptada en la Conferencia de Maastrich de 1995, dando lugar a lo que en la actualidad conocemos como “categorías de Maastrich” (9):

- **Tipo I. Ingresados cadáver:** Son aquellos donantes que fallecen fuera del hospital e ingresan con la finalidad de ser donantes de órganos sin haber recibido maniobras de resucitación.
- **Tipo II. Resucitación infructuosa:** Son pacientes que sufren una parada cardiorrespiratoria y en los que los intentos de resucitación no tienen éxito.
- **Tipo III. Parada cardíaca controlada:** Son pacientes con lesiones neurológicas severas que no cumplen los criterios de MC, a los que se les retira las medidas de soporte.
- **Tipo IV. Parada cardíaca durante el diagnóstico de muerte cerebral.**

Los grupos I y II corresponden a los donantes “incontrolados” y los grupos III y IV los donantes “controlados”. Dada la poca aplicabilidad de la Clasificación de Maastrich, y teniendo en cuenta que no se corresponde con el tipo de donación en asistolia que se realiza en nuestro país, preferimos hablar de:

- **Donantes intrahospitalarios:** Menor riesgo, parada controlada y distancia cero.
- **Donantes extrahospitalarios:** Mayor riesgo, parada no controlada y larga distancia al hospital.

PRINCIPIOS ÉTICOS

1. El fin último de este protocolo es la obtención de órganos y tejidos válidos para el trasplante.
2. Durante todo el procedimiento y hasta que el cadáver sea entregado a la familia o a la autoridad judicial, se mantendrá el máximo respeto hacia el mismo y a su familia, manteniendo la dignidad del proceso de la muerte.
3. Se considera fundamental el derecho de la familia a estar informada en todo momento del procedimiento, no ocultando su realización fuera cual fuera la voluntad del difunto o la familia acerca de la donación.
4. Igualmente se considera fundamental el derecho de la familia a ver al difunto y disponer de unos minutos para despedidas.
5. La definición de muerte según los criterios cardíacos se realizará acorde con la legislación vigente (Anexo I del Real Decreto 2070/99; Artículo 10.5).
6. No se realizará ningún procedimiento sobre el cadáver hasta que no esté certificada la defunción por el médico que llevó a cabo la reanimación.
7. El equipo que realice la reanimación será diferente al equipo que realice la extracción y el trasplante.

DEFINICIÓN DE MUERTE

Se diagnosticará la muerte por el cese irreversible de la función cardiaca, manifestada por la ausencia de latido cardiaco, demostrado por la ausencia de pulso central o por trazado electrocardiográfico, y de ausencia de respiración espontánea, ambas cosas durante un período no inferior a cinco minutos.

La irreversibilidad del cese de las funciones cardiorrespiratorias se deberá constatar tras el adecuado período de aplicación de maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada. Este período, así como las maniobras a aplicar se ajustarán dependiendo de la edad y circunstancias que provocaron la parada cardiorrespiratoria (PCR). En todo momento deberán seguirse los pasos especificados en los protocolos de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada que periódicamente publican las sociedades científicas competentes. En los casos de temperatura corporal inferior a 32 °C se deberá recalentar el cuerpo antes de poder establecer la irreversibilidad de la parada y por tanto el diagnóstico de muerte.

Será el médico que dirigió la resucitación cardiopulmonar el que certificará la defunción.

PROCEDIMIENTO

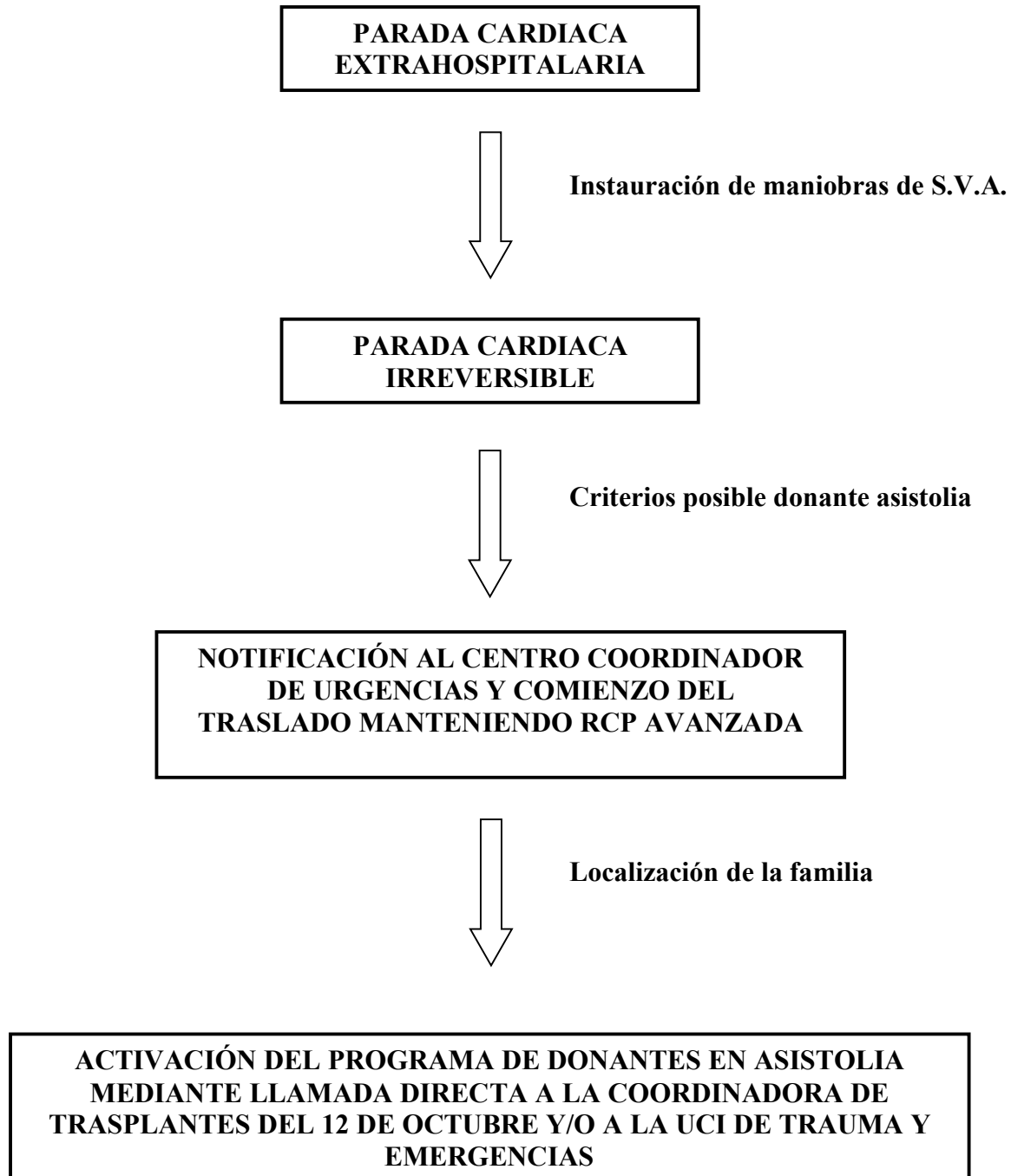
Las entidades implicadas en el desarrollo de este programa serán el Hospital 12 de Octubre, SUMMA 112 y SESCAM.

○ EXTRAHOSPITALARIO

- **Objetivo:** Traslado de pacientes del medio extrahospitalario que sufren una PCR irreversible y cumplen las características detalladas posteriormente. Dicho traslado se realizará con maniobras de RCP avanzada y en un tiempo, desde que se produce la parada hasta que se llega al hospital, no superior a 90 minutos. En pacientes trasladados por el SESCAM, se aceptará un tiempo de traslado inferior a 120 minutos.
- **Situación actual:** Con la incorporación del Hospital 12 de Octubre al programa de “Donante a Corazón Parado” son dos los hospitales de la Consejería de Sanidad y Consumo (Hospital Clínico San Carlos y Hospital 12 de Octubre) comprometidos en su realización. Esto hace necesario extremar los esfuerzos en coordinación para rentabilizar y racionalizar los recursos disponibles; evitando así disfunciones que puedan afectar a la viabilidad de los órganos. Esta Coordinación Operativa, de acuerdo con la Coordinadora Autonómica de Trasplantes, será realizada por el **Centro Coordinador de Urgencias y Emergencias Sanitarias de la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid**, gestionado por el SUMMA 112.
- Los criterios por los que se regirá la Coordinación Operativa del presente programa son:

1. Disponibilidad del hospital receptor para asumir al posible donante.
2. Menor tiempo de traslado en las mejores condiciones para la realización del masaje cardiaco.
3. En caso de pacientes trasladados en helicóptero, existencia de helisuperficie en el hospital receptor.

- **Procedimiento:**



- Maniobras de Soporte Vital Avanzado

1. Cardiocompresión externa (manual o automática).
2. Ventilación mecánica mediante aislamiento definitivo de la vía aérea con los siguientes parámetros:
 - FIO₂ del 100%.
 - Vt: 6-10 ml/Kg.
 - Fr: 12-15 rpm.
3. Acceso venoso (evitar acceso venoso femoral).
4. Líquidos a infundir (evitar la sobrecarga de volumen):
 - Coloides: Evitar infusión de más de 50 cc/Kg/h.
 - Cristaloides alternando con los coloides.
5. Monitorización.

- Criterios de posible Donante en Asistolia

1. Deben cumplir las condiciones generales con respecto a las enfermedades neoplásicas, sistémicas o transmisibles.
2. La edad para la donación debe estar comprendida entre 18 y 55 años (en casos seleccionados, se podrán valor donantes de hasta 60 años. En los donantes intrahospitalarios, al ser controlados, se valorarán donantes entre 55-65 años).
3. Hora de parada conocida.
4. Intervalo de tiempo desde que se ha producido la parada hasta que se han iniciado las maniobras de resucitación pulmonar avanzada inferior a 15 minutos.
5. Causa de la muerte conocida o fácilmente diagnosticable, descartándose agresiones.
6. No sospecha de lesiones sangrantes en abdomen y tórax.
7. Aspecto externo sano, sin factores de riesgo para VIH.

- Cronograma del procedimiento

El tiempo desde que se produce la PCR hasta que se instauran las maniobras de RCP avanzada: NO SUPERIOR A 15 MINUTOS.

El tiempo desde que se produce la PCR hasta que se realiza la transferencia del paciente al hospital receptor: NO SUPERIOR A 90 MINUTOS (120 minutos si el traslado es realizado por SESCAM)

- Localización de la familia

En aquellas situaciones en las que la familia no tenga conocimiento de la asistencia y traslado al hospital receptor, desde el Centro Coordinador de Urgencias, se solicitará ayuda para su localización a las Fuerzas de Seguridad del Estado (Guardia Civil y Policía Nacional) o a las Policías Locales, según el ámbito territorial en el que estemos actuando.

- **Información que desde el Centro Coordinador de Urgencias se facilitará al Coordinador de Trasplantes:**

1. Edad, sexo y antecedentes clínicos del paciente.
2. Posible causa de la PCR, si se conoce.
3. Lugar de la asistencia y tiempo aproximado de traslado.
4. Recurso en el que va a ser trasladado (UVI móvil o Helicóptero) y servicio extrahospitalario al que pertenece.
5. Conocimiento de los hechos por parte de la familia del paciente.

Cualquier incidencia que se produzca durante la fase extrahospitalaria y pueda afectar al desarrollo del protocolo, será de forma inmediata puesta en conocimiento del Coordinador de Trasplantes por parte del Centro Coordinador de Urgencias.

○ **EXTRAHOSPITALARIO**

- **Actuación intrahospitalaria mientras se traslada el DCP**

La Coordinadora de Trasplante recibe la primera llamada de alerta de los Servicios de Emergencia Extrahospitalaria ante un posible DCP (Código 0) e inicia la coordinación de todo el proceso. Para ello, iniciará el proceso alertando de manera simultánea a los profesionales de los diferentes equipos: recepción en la UCI, traslado a quirófano, perfusión y mantenimiento, hasta la obtención de los permisos familiares y judiciales. Al mismo tiempo, debe organizar la extracción de órganos y tejidos, que se llevará a cabo una vez que estén resueltos todos los trámites, y los trasplantes de órganos que se generen. Se seguirán los siguientes pasos:

- Llamada al equipo de la UCI de Politrauma, formado por: 1 médico intensivista, 1 enfermera y 1 auxiliar de enfermería.
- Llamada al Servicio de Seguridad del hospital.
- Llamada al jefe de celadores. Los celadores son fundamentales para la recepción del DCP y su posterior traslado a quirófano.
- Alerta al Coordinador Médico de Asistolia.
- Localización de 2 enfermeras y 1 auxiliar para preparar el quirófano donde se va a realizar la perfusión.
- Localización del equipo de perfusión integrado por: 1 enfermera perfusionista y 1 cirujano (4ª Planta y/o cirugía cardíaca).
Este equipo debe llegar al hospital en un tiempo inferior a 30 minutos.
- Localización del microbiólogo.
- Localización del inmunólogo.
- Localización del equipo de enfermería para la extracción hepática, renal, pulmonar y de tejidos.
- Localización del equipo de cirujanos para la extracción hepática, renal y pulmonar.

- Llegada al hospital del DCP

La llegada del donante se puede producir a través de alguno de los accesos prioritarios que existen en la UCI de Trauma y Emergencias: la rampa para el acceso terrestre y el helipuerto para el transporte aéreo. La zona de recepción y mantenimiento será el Box 9 de la Unidad con el material disponible. Aquí será recibido por un médico intensivista, 1 enfermera y 1 auxiliar. Se deben recoger como mínimo los siguientes datos y se emitirá un informe con los mismos a la entrega del donante en quirófano:

1. Filiación.
2. Hora de la parada, hora de activación, hora de llegada a la UCI, hora de llegada a quirófano.
3. Registro de los tiempos: Tiempo de parada circulatoria total < 15', tiempo de RCP prehospitalaria (registro de maniobras realizadas), tiempo de parada circulatoria intrahospitalaria, tiempo de RCP hospitalaria (registro de maniobras realizadas), tiempo de isquemia caliente.
4. Antecedentes personales.
5. Datos del proceso actual.
6. Datos familiares.
7. Valoración de la idoneidad del donante (quedará recogido en un formulario en el que se rellenarán todos los campos). Se comprobarán nuevamente los criterios de donante en asistolia teniendo en cuenta:
 - Inicialmente el protocolo va dirigido a donantes no controlados (extrahospitalarios).
 - Cumplir las condiciones generales de los donantes respecto a enfermedades sistémicas, neoplásicas o transmisibles.
 - Edad conocida: 18-55 años (en casos seleccionados se considerarán donantes hasta 60 años).
 - Menos de 15 minutos de parada circulatoria total (tiempo transcurrido desde el inicio de la PCR hasta que se establecen maniobras de reanimación avanzada) antes de instaurar las medidas de resucitación cardiopulmonar.
 - Tiempo total desde el inicio del PC definitiva hasta el inicio de by-pass inferior a 120 minutos (se considerarán 150 minutos en donantes trasladados por el SESCAM).
 - Posibilidad de localizar a un familiar en menos de 4 horas.
 - Causa de muerte conocida, descartándose agresiones.
 - No sospecha de lesiones sangrantes en abdomen.
 - Instauración de masaje cardiaco externo y ventilación asistida en menos de 15' desde la hora de la muerte.
 - Traslado realizado con masaje cardiaco, ventilación mecánica e infusión de líquidos.

- **Mantenimiento del donante**

El donante se mantendrá con las medidas adoptadas en el medio extrahospitalario:

1. Monitorización.
2. Ventilación mecánica: Fio2: 100%; Vt: 6-10 ml/Kg; Fr: 12-15 rpm.
3. Acceso venoso: Se comprobarán y asegurarán los accesos venosos del medio extrahospitalario. Se evitará el acceso femoral.
4. Infusión de líquidos: Cristaloides y coloides alternando. Se debe evitar la sobrecarga de volumen. Infusión máxima de coloides: 50 cc/Kg/hora. Hemoderivados: límite inferior de transfusión de concentrados de hematíes: **7 g/l**.
5. Drogas vasoactivas.
6. Extracción de análisis: grupo sanguíneo y Rh, serología: CMV, VHB, VHC, VIH, seroteca, hemograma, bioquímica, gasometría, coagulación, orina: proteinuria y gravindex, muestras para el Juzgado de Guardia (sangre, orina y jugo gástrico). Se conservarán más muestras de sangre para repetir o completar las determinaciones precisas (ej: tóxicos). Existirá un protocolo específico para la realización de análisis que aportará el Coordinador Médico.
7. Realización de Rx Tórax portátil en Box-9.
8. Cardiocompresor externo.
9. Anticoagulación con heparina sódica al 5% en bolo: **500 UI/Kg**.

- **Diagnóstico de muerte**

Durante 5 minutos se suspenden las maniobras de resucitación y se observa la ausencia de latido cardíaco, ausencia de pulso central o trazado electrocardiográfico. Se medirá la temperatura para constatar que es superior a 32°C; en caso contrario se deberán continuar las maniobras de resucitación y el recalentamiento.

El médico intensivista certificará la muerte en el documento diseñado especialmente por la institución y se emitirá en un fax al juez. El Coordinador Médico de Asistolia comunicará al Juzgado de Guardia mediante fax la existencia de un posible donante en asistolia y la solicitud de permiso para iniciar las maniobras de preservación de los órganos y tejidos. Con anterioridad, el Coordinador Médico de Asistolia habrá establecido contacto telefónico con el juzgado.

- **Información y entrevista familiar**

Uno de los puntos clave del proceso es la localización de la familia en el menor tiempo posible, para informarles de la muerte de su familiar y preguntarles sobre los deseos del difunto acerca de la donación. La localización de la familia se realizará como se ha explicado previamente en la actuación extrahospitalaria. En la entrevista familiar se tendrán en cuenta los siguientes puntos:

1. La información sobre la muerte la dará el médico que haya firmado el certificado de defunción: intensivista.
2. Se procurará dejar un espacio de tiempo entre la información de la muerte y la solicitud de donación. La petición de la donación la realizará el Coordinador médico así como todo el proceso posterior de información.
3. Se informará a la familia sobre el inicio del by-pass y su finalidad.
4. Se facilitará la visita al donante cuando la familia lo desee.

Se intentará que la familia sea recibida y acompañada por uno de los Informadores Hospitalarios. Será trasladada a una sala privada donde dispondrán de las comodidades precisas y teléfono de libre utilización. Aquí el Coordinador Médico de Asistolia informará a la familia sobre el fallecimiento y pasado un tiempo prudencial solicitará el asentimiento sobre la donación, la finalidad del by-pass, las razones para el mantenimiento de medidas de resucitación aún sin esperanzas de recuperación, los pasos judiciales...

En este momento, el Coordinador Médico continuará con el resto del proceso: remitir al Juzgado el fax con la autorización familiar, la solicitud de extracción firmada por el Coordinador, el certificado de muerte cardíaca, la hoja de historia clínica elaborado por los intensivistas y la hoja de asistencia del Servicio de Emergencia Extrahospitalaria.

Posteriormente se le permitirá a la familia la visita de su familiar que se realizará en el quirófano de la Planta Baja.

- Traslado del donante a quirófano

Se avisará telefónicamente al quirófano sobre la salida del donante de la UCI. El traslado se realizará con el donante acompañado por el intensivista y enfermería con el mantenimiento del soporte habitual. A la llegada a quirófano se entregará la documentación de registro elaborada durante el proceso y el equipo de UCI conectará al donante al respirador del quirófano.

Todos los potenciales donantes quedarán registrados en una base de datos.

- Método de preservación

El equipo encargado del procedimiento de preservación, sólo iniciará sus actuaciones cuando el equipo médico responsable del proceso de reanimación cardiopulmonar haya dejado constancia escrita de la muerte, especificando la hora de fallecimiento.

Previamente se habrá realizado la oportuna comunicación al Juzgado de Instrucción sobre la existencia de un potencial donante, mediante fax y contacto telefónico. Tras la respuesta positiva del Juzgado o bien transcurridos 15 minutos sin respuesta negativa, se podrán iniciar las maniobras de preservación. Las muestras de sangre, orina y jugo gástrico, recogidas con anterioridad en la UCI, se enviarán posteriormente con el cadáver.

Para el mantenimiento del flujo sanguíneo de los órganos y tejidos, y como método de preservación previo a la extracción reglada, se utilizará el by-pass cardiopulmonar femoro-femoral total o parcial con circulación extracorpórea, oxigenación externa e hipotermia profunda.

El tiempo que transcurre desde que se diagnostica la muerte hasta que el donante entra en by-pass, se mantendrá éste con masaje cardiaco externo, ventilación mecánica y perfusión de líquidos.

- Recepción en el quirófano del DCP

Una vez valorado el potencial donante y si cumple los requisitos establecidos, se procederá al traslado del donante al quirófano de la Planta Baja. En éste será recibido por: 1 cirujano, 1 perfusionista, 2 enfermeras ajenas al Equipo Extractor y 1 auxiliar de enfermería.

El médico de UCI conectará al potencial donante al respirador del quirófano y asegurará el correcto funcionamiento del cardiocompresor. Se mantendrá cardiocompresión externa, ventilación mecánica (FiO₂ 100%, VT 6-10 ml/Kg y FR 12-15 rpm) y perfusión de líquidos (cristaloides, coloides y sangre para mantener hemoglobina > 7 g/l) hasta el inicio del by-pass cardiopulmonar.

La perfusionista es la persona encargada del montaje, cebado, instauración y retirada del by-pass o circulación extracorpórea (CEC).

A la llegada de la enfermería a quirófano, se procederá a la revisión del aparataje y material necesario, comprobando que todo está disponible. Posteriormente se realizará el paso del potencial donante a la mesa quirúrgica y se iniciará su monitorización. Una vez realizado esto se continuará de la siguiente forma:

1. Canulación percutánea o mediante disección de la vena y arteria femoral para conexión al by-pass.
2. Colocación en la arteria femoral contraria de un globo de oclusión aórtica para asegurar una circulación esplácnica adecuada.
3. Paralelamente se preparará la máquina de by-pass.
4. Terminada la canulación y la preparación de la máquina, se conectará el donante al by-pass iniciando la **normotermia (36°C)**.

Al tiempo que se están realizando los procedimientos descritos, el equipo extractor hepático y pulmonar acudirá al quirófano para la preparación del instrumental y material necesarios para la extracción. La solución de preservación (Wisconsin) se llevará a quirófano en ese momento y se mantendrá preservada en neveras portátiles con hielo hasta que se conozca la decisión familiar.

La canalización de arteria y vena femoral será realizada por uno de los cirujanos del Equipo Extractor Hepático o bien por el Residente de guardia de Cirugía Cardíaca. Para ello se utilizará una cánula arterial multiperforada pediátrica de 16 Fr y 25 cm de longitud y una cánula venosa de 75 cm y mismo grosor. Posteriormente, se realizará la disección de la arteria femoral contralateral a través de la cual se colocará un balón de Fogarty para interrupción del flujo sanguíneo por encima del nivel de la arteria mesentérica superior (aorta supraceliaca), con el objeto de limitar la perfusión a los órganos que pueden ser extraídos.

Paralelamente se procederá al montaje del sistema por parte de la perfusionista. El circuito consta de un oxigenador de membrana (polipropileno) con sistema abierto (cardiotomo o reservorio de cardiotomía), tubos de tygon de 3/8×3/8 en todo su circuito, menos el tubo de 1/4×1/4 donde el oxigenador recibe la mezcla

de aire-oxígeno necesaria en cada momento, y el cabezal de bomba que será de un 1/2×1/2 de silicona. Todo ello viene preconectado y estéril. La máquina de CEC será de rodillo. Es imprescindible cada vez que se utilice comprobar su oclusión. El punto adecuado de oclusión es aquel que con 60 cm de agua hace que la cabeza se encuentre ligeramente incompetente. Se conectarán las aguas del intercambiador de calor-frío al intercambiador de oxígeno y se pondrá en funcionamiento para comprobar que no hay ninguna fuga. También se conectará la entrada de los gases (mezcla aire-oxígeno) que proviene del mezclador de gases a la entrada para gases del oxigenador.

Una vez montado todo el circuito en sus distintos soportes se procederá al cebado y recirculación del mismo:

1. Cristaloide (Plasmalyte 148 en agua). Volumen 800 ml.
2. 500 cc de coloide (Volumen 6%).
3. Bicarbonato sódico 1 M: dosis de 1 mEq/Kg.
4. 250 cc de Manitol al 20% (Osmofundina 20%).
5. Heparina sódica 1%: dosis de 50 mg.

Dependiendo del estado del donante se valorará la idoneidad de incorporar otras soluciones, hemoderivados, medicación...

Las soluciones de cebado entrarán en el circuito a través de una línea de cebado rápido pasando al cardiotomo y al rodillo de la bomba o cabezal arterial (donde recibirá flujo) para que a través de la tubuladura de 3/8×3/8 llegue al oxigenador. Desde aquí pasará a la línea arterial que conectada con la línea venosa retornará al cardiotomo.

El sistema recirculará a un flujo de aproximadamente 4-5 litros/min. Una vez que se haya comprobado la ausencia de burbujas y fugas en el circuito, se clampará la línea arterial y venosa para conectarse con la arteria y vena femorales respectivamente. El oxigenador permanecerá recirculando a un flujo de 60-120 ml/min hasta la entrada definitiva en by-pass.

Una vez finalizada la canulación se iniciará la CEC; para ello se conectará la línea arterial con la arteria femoral y la línea venosa con la vena femoral, se desclamparán las líneas y se abrirán los filtros de aire y oxígeno para conseguir un índice cardíaco de 2,2-2,4 l/min/m². Posteriormente se iniciará la normotermia hasta alcanzar 35-36°C. En todo momento se intentará mantener al donante en las mejores condiciones de perfusión, oxigenación y temperatura.

Desde la entrada en by-pass hasta su retirada se mantendrá un hemofiltro adaptado al circuito para ultrafiltrar de manera continua al donante, consiguiendo así disminuir la sobrecarga hídrica, aumentar el hematocrito con el consiguiente ahorro de hemoderivados y disminuir los productos de degradación de la respuesta inflamatoria y los factores de necrosis tumoral.

La retirada de la CEC se realizará por indicación del personal facultativo que esté a cargo del donante en ese momento. Para ello se bajará el flujo, se clamparán las líneas arterial y venosa para iniciar su retirada.

El montaje del by-pass se realizará en 10-15 minutos. La canulación de la vena y arteria femoral se realizará en 20 minutos.

Iniciado el by-pass se suspende el masaje cardiaco y la ventilación mecánica, iniciándose entonces la normotermia. El tiempo máximo hasta la entrada en bomba será de 120 minutos (150 minutos si el donante es trasladado por el SESCAM).

El tiempo máximo de bomba será de 240 minutos.

- En caso de extracción pulmonar se seguirán los siguientes pasos:

Se dará por terminado el by-pass en las siguientes situaciones:

- Cuando se obtengan todos los permisos y se realice la extracción.
- Cuando la familia manifieste la oposición del potencial donante a la donación o niegue el consentimiento para la misma.
- Pasadas 4 horas de by-pass sin los permisos para la extracción.
- Imposibilidad de mantener un flujo adecuado por falta de retorno o pérdidas exageradas.

- Extracción de órganos

Una vez obtenida la autorización familiar/judicial se procederá a la extracción de órganos: riñones, hígado y pulmones si procede. Asimismo se extraerán los tejidos: córneas, segmentos vasculares, huesos...

Teniendo en cuenta las características del donante y el cumplimiento estricto de los tiempos se utilizará una técnica de extracción rápida (Starzl, 1987). La realización de una laparatomía media xifopubina permite una rápida inspección de los órganos, así como la agregación de soluciones frías y hielo al campo quirúrgico, lo que facilita el enfriamiento de las vísceras abdominales en un espacio de tiempo inferior. Para ello se heparinizará directamente como en la técnica clásica y se canalizará sin demora la aorta en el cayado (infusión de 3-4 l de Wisconsin), la arteria pulmonar y la aorta infrarrenal; clampando, perfundiendo y exanguinando como en la técnica clásica. La vena mesentérica inferior se canulará también y a través de ella se perfundirá la porta (1-2 l de Wisconsin). Una vez perfundidos y enfriados los órganos se realizará la disección de los mismos como en la técnica clásica, pero con la dificultad añadida de disecar vasos exangües, que pueden ser dañados si no se posee experiencia en la técnica de extracción. También se requiere el empleo de una mayor cantidad de líquido de preservación por aorta ya que se perfunde todo el paquete intestinal.

La extracción pulmonar

Posteriormente se realizará la cirugía de banco de riñones e hígado. Se tomarán muestras para biopsia en fresco y reglada de riñones (si se considera necesario) así como cuña hepática para análisis histológico previo a la perfusión. Una vez realizados estos procedimientos se iniciará el proceso de preservación y registro de órganos y tejidos según protocolos específicos.

- ✚ El proceso concluye con la comunicación, por parte del Coordinador de Trasplantes, a través de fax al Juzgado de Guardia de la finalización de la extracción. El cadáver quedará

a disposición judicial para la realización de autopsia. Se adjuntarán las muestras de sangre, orina y jugo gástrico.

○ INTRAHOSPITALARIO

- Actuación intrahospitalaria mientras se traslada el DCP

La Coordinadora de Trasplante recibe la primera llamada de alerta de los Servicios de Urgencias, Plantas, Unidad Coronaria y UCIS ante un posible DCP (Código 0) e inicia la coordinación de todo el proceso. Para ello, iniciará el proceso alertando de manera simultánea a los profesionales de los diferentes equipos: manejo en los Servicios implicados, traslado a quirófano, perfusión y mantenimiento, hasta la obtención de los permisos familiares y judiciales. Al mismo tiempo, debe organizar la extracción de órganos y tejidos, que se llevará a cabo una vez que estén resueltos todos los trámites, y los trasplantes de órganos que se generen. Se seguirán los siguientes pasos:

- Llamada del equipo de UCIS, Urgencias, Plantas a la Coordinación de trasplante con la alerta de probable Código 0.
- Alerta al Coordinador Médico de Asistolia que acudirá al lugar de la parada para coordinar todos los procesos subsiguientes.
- Llamada al Servicio de Seguridad del hospital. Reservarán un ascensor para el traslado del potencial donante al quirófano. Los pasillos también serán controlados para evitar la deambulación de pacientes y familiares durante el traslado.
- Llamada al jefe de celadores. Los celadores son fundamentales para el manejo del DCP y su posterior traslado a quirófano.
- Localización de 2 enfermeras y 1 auxiliar para preparar el quirófano donde se va a realizar la perfusión.
- Localización del equipo de perfusión integrado por: 1 enfermera perfusionista y 1 cirujano (4ª Planta y/o cirugía cardíaca).
Este equipo debe llegar al hospital en un tiempo inferior a 30 minutos.
- Localización del microbiólogo.
- Localización del inmunólogo.
- Localización del equipo de enfermería para la extracción hepática, renal, pulmonar y de tejidos.
- Localización del equipo de cirujanos para la extracción hepática, renal y pulmonar.

- Información a la familia

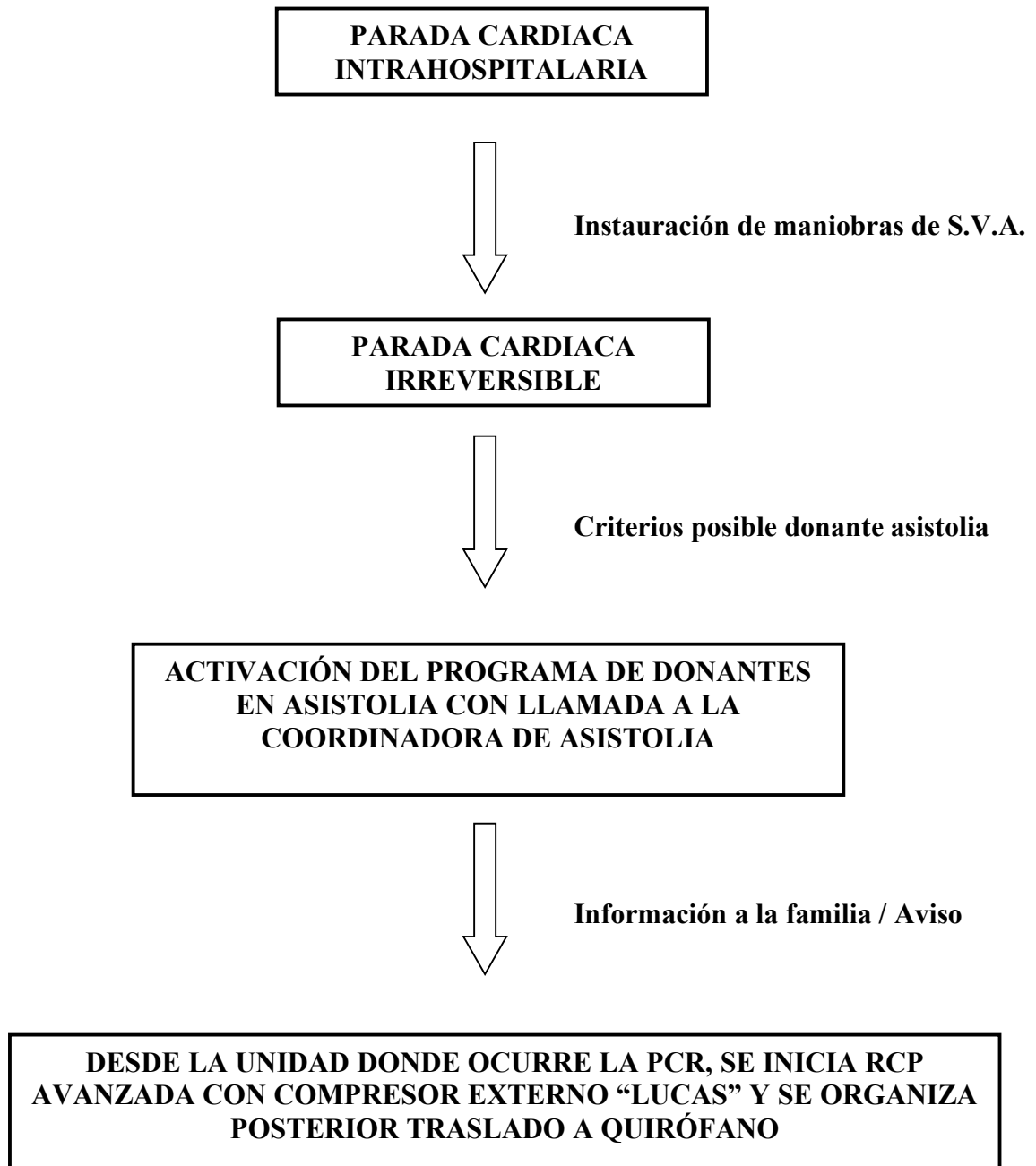
Si la familia está presente en el momento de la parada y la RCP avanzada, se les informará del fallecimiento y del inicio de las maniobras de preservación para la

donación. Si no acepta la donación, se parará el procedimiento. Si la familia no está presente, se iniciará la preservación, informando previamente al juzgado si la causa de la muerte no está clara o ***sin informar*** si la causa es fácilmente identificable (*ejemplo: enfermedad coronaria*). Una vez localizada la familia se solicitará el permiso familiar para la donación.

→ Será el médico que dirigió la resucitación cardiopulmonar el que certificará la defunción.

El resto de procedimientos se realizarán como con en el donante extrahospitalario.

- **Procedimiento:** Las unidades implicadas en el desarrollo de este programa serán del Hospital 12 de Octubre.



RECURSOS MATERIALES

1. Monitor Básico: ECG, PA cruenta e incruenta, SatO2 y ETCO2.
2. 2 Cardiocompresores externos. Ventilador mecánico portátil.
3. 2 bombonas de oxígeno.
4. Máquina de análisis.
5. Material quirúrgico para disección de arteria y vena.
6. Sistema de by-pass femoro-femoral con circulación extracorpórea, oxigenación externa y normotermia. El sistema de by-pass consta de:

➤ MATERIAL NO FUNGIBLE:

- Bomba de rodillo.
- Intercambiador de calor-frío.
- Carro de soporte para oxigenador, con bombonas de transporte de aire medicinal y oxígeno.
 - ✓ Armario de transporte.
 - ✓ Brazo ajustable.
 - ✓ Manguera de aire.
 - ✓ Manguera de oxígeno.
 - ✓ Mezclador de gases.
- Monitor con transductor de presión.
- Manómetros de aire medicinal y oxígeno.
- Mangueras para aire medicinal y oxígeno.
- Clamp de tubos 8 unidades.
- Aparato para control de tiempo de coagulación activado. Modelo Hemocrom Jr.+.
- Alargaderas para sondas de temperatura con toma YSI.

➤ MATERIAL FUNGIBLE:

- Custom pack:
 - ✓ Oxigenador y reservorio sistema abierto.
 - ✓ Circuitos de tubos para CEC.
 - ✓ Cúpula de presión (2U).
 - ✓ Conexiones (1 u. de 3/8*3/8*1/2).
 - ✓ Llaves de tres pasos (10 u.).
 - ✓ Alargaderas arteriales: M-M (2 u.), M-H (2 u.), todas de 100 cm.
 - ✓ Set de cebado rápido.
- Sistema de hemoconcentración.
- Set percutáneo de cánulas femoral arterial y venosa.
- Cánula arterial pediátrica de 16 Fr.
- Cánula venosa femoral.
- Balón intraaórtico.

- Cubetas de TCA.
- Terminal naso-faríngeo y/o rectal desechable.

7. Sistema de comunicación para el personal localizado.

DEFINICIONES Y TIEMPOS MÁXIMOS DE LAS PARTES DEL PROCESO:

Tiempo de parada circulatoria total: tiempo transcurrido desde el inicio de la parada cardiorrespiratoria hasta que se establecen medidas de reanimación avanzada. ***Tiempo inferior a 15 minutos.***

Tiempo de RCP extrahospitalaria: tiempo transcurrido desde el inicio de la RCP avanzada hasta su llegada al hospital.

Tiempo de parada circulatoria intrahospitalaria: tiempo (normalmente de observación) transcurrido sin medidas de soporte vital avanzado en el hospital.

Tiempo de RCP intrahospitalaria: tiempo transcurrido desde el ingreso en el hospital hasta su llegada al bloque quirúrgico, con medidas de soporte vital avanzado.

Tiempo de canulación: tiempo transcurrido desde la llegada al bloque quirúrgico hasta el inicio del by-pass cardiopulmonar que incluye la disección de los vasos femorales y la colocación de las cánulas correspondientes.

Tiempo de isquemia caliente: tiempo transcurrido desde que se produce la parada cardiorrespiratoria hasta el momento en que se inicia el by-pass cardiopulmonar. ***Tiempo inferior a 120 minutos (150 minutos en potenciales donantes trasladados por el SESCAM).***

Hora de inicio de by-pass cardiopulmonar: hora de conexión de las cánulas al sistema de by-pass.

Hora de inicio de preservación en caliente: hora en que se inicia el by-pass en ***normotermia (36°C).***

Tiempo de by-pass cardiopulmonar caliente: tiempo en que el intercambiador de temperatura permanece en normotermia.

Hora de inicio de preservación en frío: hora en que el agua del intercambiador de calor se le añade hielo para producir hipotermia (preservación pulmonar).

Tiempo de by-pass cardiopulmonar frío: tiempo transcurrido desde el inicio de la preservación en frío hasta la perfusión de soluciones de conservación (preservación pulmonar).

Tiempo total de by-pass cardiopulmonar: tiempo total desde el inicio del by-pass (independientemente de la temperatura) hasta el inicio de la perfusión de soluciones de conservación (Wisconsin, Perfadex en preservación pulmonar). ***Tiempo no superior a 240 minutos.***

Hora de fin de by-pass cardiopulmonar: hora de inicio de perfusión de líquidos de conservación (Wisconsin, Perfadex en preservación pulmonar); equivale a la hora de clampaje.

Hora clampaje: hora en que se inicia la perfusión de líquidos fríos de conservación (Wisconsin, Perfadex en preservación pulmonar); equivalente al inicio de la isquemia fría.

Tiempo de isquemia fría: tiempo transcurrido desde la hora de clampaje hasta el desclampaje arterial en el receptor. ***Tiempo inferior a 24 horas.***

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Nacional de Trasplantes: 2008 Informe Anual de Trasplante Renal en España, Organización Nacional de Trasplantes, 2008.
2. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J et al. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 350-358.
3. Sánchez-Fructuoso AI, Marqués M, Prats D et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. Ann Intern Med 2006; 145: 157-164.
4. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Marqués M et al. Non-heart beating donors. Nephrol Dial Transplant 2004; 19 (Suppl 3): iii26-iii31.
5. Wijnen RMH, Booster MH, Stubenitsky BM et al. Outcome of transplantation of non-heart beating donor kidneys. Lancet 1995; 345: 1067-1070.
6. Gok MA, Buckley PE, Shenton BK et al. Long-term renal function in kidneys from non-heart beating donors: a single-center experience. Transplantation 2002; 74: 664-669.
7. Weber M, Dindo D, Demartines N et al. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. N Engl J Med 2002; 347: 248-255.
8. Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM et al. Transplantation of kidneys from those donors whose hearts have stopped beating. N Engl J Med 1988; 338: 221-225.
9. Kootstra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of non-heart beating donors. Transplant Proc 1995; 27: 2893-2895.

RECOGIDA DE DATOS DE DONANTE A CORAZON PARADO EN QUIROFANO

FECHA:
DONANTE N°:
CIRUJANO:
PERFUSIONISTA:
ENFERMERAS:
AUXILIAR:
COORDINADOR:
COORDINADORA DE ENFERMERIA:

IDENTIFICACION

TIEMPO DE RCP INTRAHOSPITALARIA	
TIEMPO DE CANULACION	
TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE (< 120 MIN)	
HORA DE BY-PASS CARDIOPULMONAR	
HORA DE INICIO DE PRESERVACION EN FRIO	
TIEMPO TOTAL DE BY-PASS CARDIOPULMONAR (< 240 MIN.)	
HORA DE FIN DE BY-PASS CARDIOPULMONAR	
HORA DE CLAMPAJE	
TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA (< 24 HORAS)	
ÓRGANOS EXTRAIDOS	

TIEMPO DE RCP INTRAHOSPITALARIA: Tiempo transcurrido desde el ingreso en el hospital hasta su llegada al bloque quirúrgico, con medidas de soporte vital avanzado.

TIEMPO DE CANULACION: Tiempo transcurrido desde la llegada al bloque quirúrgico hasta el inicio del by-pass cardiopulmonar que incluye disección de los vasos femorales y la colocación de las cánulas correspondientes.

TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE: Tiempo transcurrido desde que se produce la parada cardiorrespiratoria hasta el momento en que se inicia el by-pass cardiopulmonar.

HORA DE BY-PASS CARDIOPULMONAR: Hora de conexión de las cánulas al sistema de by-pass.

HORA DE INICIO DE PRESERVACIÓN EN FRIO: Hora en que agua del intercambiador de calor se le añade hielo para producir hipotermia.

TIEMPO TOTAL DE BY-PASS CARDIOPULMONAR: Tiempo total desde el inicio del by-pass (independientemente de la temperatura) hasta el inicio de la perfusión de soluciones de conservación.

HORA DE FIN DE BY-PASS CARDIOPULMONAR: Hora de inicio de perfusión de líquidos de conservación.

HORA DE CLAMPAJE: Hora en que se inicia la perfusión de líquidos fríos de conservación.

TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA: Tiempo transcurrido desde la hora de clampaje hasta el desclampaje arterial del receptor.



**CERTIFICADO DE MUERTE POR PARADA
CARDIORRESPIRATORIA**

Se certifica la muerte por parada cardiorrespiratoria de D/D^a.....
..... una vez que aplicadas las maniobras de
reanimación cardiopulmonar avanzada adecuadas a este paciente se ha constatado de
forma inequívoca la ausencia de latido cardíaco. Esto se ha demostrado por la ausencia
de pulso central y trazado electrocardiográfico, la ausencia de respiración espontánea
durante más de cinco minutos y todo ello con temperatura corporal superior a 32 °C.

Madrid de de 201

Fdo: Dr/a:

Cargo:

Nº Colegiado:



Hospital Universitario
12 de Octubre



Sr/a Juez de Guardia de Madrid del día.....de.....de 201

Por la presente le comunico la existencia en el Hospital 12 de Octubre de Madrid de un fallecido por parada cardiorrespiratoria (como puede constatarse en el certificado médico adjunto) en el que se van iniciar las maniobras de preservación de órganos y tejidos con vistas a una posible donación de los mismos. Si no hay respuesta negativa por parte de ese Juzgado en los plazos legalmente establecidos, se realizará el procedimiento extrayendo previamente muestras de sangre, orina y jugo gástrico según el protocolo de custodia preceptivamente estipulado (RD 2070/99).

Datos de Filiación:

Sexo:

Edad:

Causa aparente de muerte:

Lugar de parada cardiorrespiratoria:

1ª Atención:

Traslado:

Madrid de de 201

Hora:

Fdo: Dr/a

Cargo:

Nº Colegiado:

PROGRAMA PORMENORIZADO DEL MANEJO DEL DONANTE EN
ASISTOLIA EN EL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

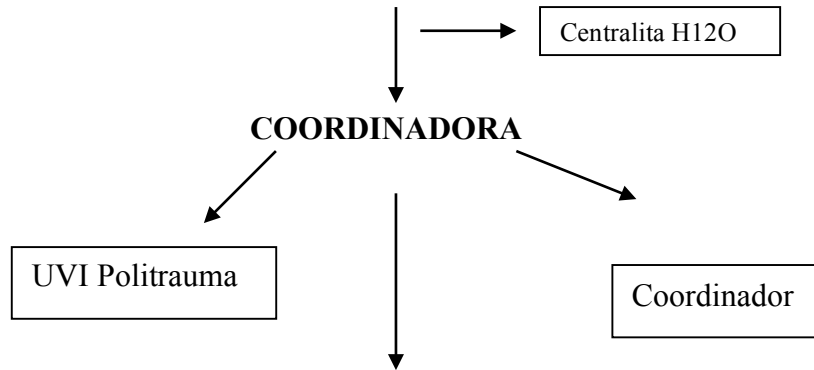
Momento del proceso	Lugar	Personal
0 Parada cardiaca en la calle	↑ Calle	SUMMA 112/SESCAM
1 Posible donante	Calle	SUMMA 112/SESCAM→ Policia, Coordinadora*
2 Traslado del donante	Calle	SUMMA 112/SESCAM
3 Mientras se traslada	Calle 120 min.	Coordinador Intensivista, Perfusionista Cirujanos*.
4 Llegada del donante	UVI de Politrauma Box-9	Intensivista, Coordinador, Enfermería y Auxiliares (UVI/Urg). Celador y Seguridad.
5 Mientras se traslada a quirófano	En el quirófano de la planta baja	Perfusionista, Cirujanos, Enfermería. Celador y Seguridad.
6 Perfusión	↓ Quirófano de la planta baja	Perfusionista, Enfermería de Qx, Auxiliar de Qx, Cirujano, Coordinador + Coordinadora.
7 Mantenimineto	Quirófano	Perfusionista, Auxiliar, Coordinador, Anestesista.
8 Permiso Familiar	Sala destinada ↓ 240 min.	Coordinador Búsqueda familiar previa: Policia Municipal. Información de fallecimiento:Coord.
9 Extracción de órganos	↓ Quirófano de la planta baja	Equipo extractor Perfusionista: sacar de bomba. Enfermería, Anestesista.



PROGRAMA PORMENORIZADO DEL MANEJO DEL DONANTE
INTRAHOSPITALARIO EN ASISTOLIA EN EL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

Momento del proceso		Lugar	Personal
0	Parada cardiaca en el hospital	↑ UCIs / Planta	MÉDICOS UCI
1	Posible donante	Hospital	MÉDICOS UCI Coordinadora*
2	Traslado del donante a UCI Politrauma si ubicado fuera de UCI	Hospital	MÉDICOS UCI Coordinador Médico
		120 minutos	
3	Llegada del donante	UVI de Politrauma Box-9	Intensivista, Coordinador, Enfermería y Auxiliares (UVI/Urg). Celador y Seguridad.
4	Mientras se traslada a quirófano	En el quirófano de la planta baja	Perfusionista, Cirujanos, Enfermería, Celador y Seguridad.
5	Perfusión	Quirófano de la planta baja	Perfusionista, Enfermería de Qx, Auxiliar de Qx, Cirujano, Coordinador + Coordinadora.
6	Mantenimiento	↑ Quirófano	Perfusionista, Auxiliar, Coordinador.
7	Permiso Familiar	Sala destinada 240 min.	Coordinador Aviso a la familia por vía telefónica. Información de fallecimiento: Coord.
9	Extracción de órganos	↓ Quirófano de la planta baja	Equipo extractor Perfusionista: sacar de bomba. Enfermería, Anestesista.

***SUMMA 112/SESCAM**



Perfusionista + Cirujano (4ª Planta/ Qx Cardiaca) + Enfermería y Auxiliares de Qx + Celador

FUNCIONES

1. **Intensivista:** Certificar la muerte, mantenimiento del cadáver. Asegura su correcta llegada a quirófano, su conexión al respirador y el control del cardiocompresor.
2. **Coordinador médico:** Encargado de la organización global de todo el proceso. Establecer los tiempos, obtener la historia del fallecido, mantener la relación con el juzgado, informar a la familia del fallecimiento y obtención del permiso familiar para la donación.
3. **Cirujano:** Canalización de vasos femorales con colocación de balón aórtico si es preciso y conexión a bomba de circulación extracorpórea.
4. **Perfusionista:** Montaje de la bomba y mantenimiento de la misma hasta “salida de bomba”.
5. **Coordinadora de enfermería:** Activación de los equipos y apoyo del Coordinador médico.
6. **Equipo de enfermería:** Participación en todo el proceso según los protocolos de actuación elaborados.
7. **Celador:** Se encargará de los traslados que precise el potencial donante.
8. **Seguridad:** Apoyo del proceso en la llegada del donante al helipuerto y a la urgencia.

Policía Municipal: Localiza a la familia y la desplaza al Hospital.

Intensivista: Informa a la familia del fallecimiento, sólo en ausencia del Coordinador.

Coordinador: Informa a la familia del fallecimiento y realiza la entrevista familiar para la donación.

COMPOSICIÓN DE LOS GRUPOS IMPLICADOS

A. Intensivos

- Dr. Emilio Alted.
- Dr. Juan Carlos Montejo.
- Dr. Ángel Montero.
- Dr. Darío Toral.
- Dr. Gonzalo Hernández.
- Dr. Mario Chico.
- Dra Mercedes Catalán.

B. Coordinadoras de Trasplante:

- Srta M^a Sol Vereda.
- Srta M^a Paz Cebrián.
- Srta Sofía Vázquez.
- Srta Enriqueta Nuño.
- D. Tomás Bello

C. Coordinadores Médicos:

- Dr. Enrique Morales Ruiz.
- Dr. Eduardo Gutiérrez Martínez.
- Dra Esther González Montes.
- Dr. Amado Andrés Belmonte.
- Dr. Manuel Praga Terente.
- Dra Teresa Ortuño de Solo.
- Dr. José M^a Morales Cerdán.
- Dr. Eduardo Hernández Martínez.
- Dra Elena Gutiérrez Solís.
- Dra Natalia Polanco.
- Dra Ana Hernández.

D. Cirujano 4^a Planta:

- Dr. Enrique Moreno.
- Dr. Manuel Abradelo.
- Dr. Alejandro Manrique.
- Dr. Álvaro Sesma.
- Dr. Jorge
- Dr. Carlos Jiménez.
- Residentes de guardia de la 4^a Planta.



**Hospital Universitario
12 de Octubre**



SUMMA 112
Servicio de Urgencia Médica de Madrid



E. Cirujanos Extractores (Urólogos/Extracción Hepática):

- Dr. Rafael Díaz-González.
- Dr. Filógenes Aguirre.
- Dr. Alfredo Rodríguez Antolín.
- Dr. Juan Pasas.
- Dr. Federico de la Rosa.
- Dr. Manolo Pamplona.
- Cirujanos de la 4ª Planta.

F. Cirujanos Extractores Pulmón:

- Dr. Pablo Gámez.

G. Equipo de perfusión:

- Mercedes Cerro García.
- Mª Teresa García Maellas.
- Ester Elorz Marcotegui.
- Yolanda Gil García.
- Urmi Kuiperdal.

H. Enfermeras de quirófano:

- Trasplante renal:
 - Blanca Martínez de Lagos Ortega.
 - Gabriela Puerto Ruiz.
 - Mª José Sánchez Dorronsoro.
 - Ángel Paso Iglesias.
 - Antonio Fidel Campoy Pérez.
- Trasplante Hepático:
 - Salazar Antón, Diana.
 - Gómez Navarro, Juan Fco.
 - Linares Estrems, Mercedes.
 - Vaquero Jiménez, Israel.
 - Merino Vielva, Rosa Mª.
 - Puche García, Antonio.
 - De Vicente Figueroa, Cristina.
 - Caballero Calvo, Mª Carmen.
 - Gómez Prieto, Isabel.
 - Carcelen Rodríguez, Consuelo.
 - Ortega Redondo, Mercedes.



Fafila Hidalgo, M^a Ángeles.
González Ruiz, Lourdes.
Pascual López, Francisca.
Gallo Meléndez, Miriam.

Muela Mico, Monserrat.
Miralles Vegara, José M^a.

I. Auxiliares de quirófano:

- Trasplante renal:
 - Catalina Herrera Díez.
 - Incolaza Serrano.
 - Carmen Benavides.
 - Carmen Barroso.
- Trasplante Hepático:
 - Cuadrado Clavel, Dolores.
 - Ferrera Reales, Estrella.
 - Hernando Pérez, Encarnación.
 - López Jiménez, Isabel.
 - López Martínez, M^a Carmen.
 - Luelmo Vives, Emilia.
 - Ortiz Dueñas, Mercedes.
 - Moriano Gómez, Elena.
 - García Pérez, Lidia.

J. Cirujanos Cardiacos:

- Residentes de guardia de Cirugía Cardíaca.

2. Anexo 2. Protocolo de donación en muerte encefálica del Hospital Universitario Doce de Octubre.

PROTOCOLO DE TRASPLANTE RENAL
SERVICIO DE NEFROLOGIA Y UROLOGIA
HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

Versión Julio 2006

Indicación:

- Insuficiencia Renal Crónica en diálisis (peritoneal o hemodiálisis)
- Excepcionalmente se indicará (sobre todo si el trasplante renal es de vivo o son receptores mayores), en pacientes en prediálisis.

Criterios de inclusión del receptor:

- 1) Edad: No hay límite de edad. Dependerá de su situación clínica.

Criterios de exclusión absoluta:

- 1) Enfermedad neoplásica actual, o antigua con riesgo de recidiva con el tratamiento inmunosupresor
- 2) Aterosclerosis con
 - a) Afectación grave (estenosis y/o calcificaciones masivas) del sector aorto iliaco
 - b) Enfermedad coronaria inestable:
 - b.1) Con clínica no controlada
 - b.2) Sin coronariografía
 - b.3) Sin tratamiento
 - c) Afectación cerebral vascular con déficits incapacitantes

Criterios de exclusión relativos:

- a) Enfermedad infecciosa activa o en fase de tratamiento
- b) Malformaciones o alteraciones de la vía urinaria o de los riñones propios que impidan el trasplante (poliquistosis gigantes, cirugías de la vía urinaria, litiasis, hiperplasia prostática, etc...) (deberán corregirse todos estos procesos correctamente antes de la inclusión del receptor en lista de espera de trasplante)

Estudio del receptor (para aplicar los criterios de inclusión y exclusión):

- 1) Historia clínica y exploración física
- 2) Analítica general
- 3) Radiografía de tórax y abdomen
- 4) Ecografía abdomino-pelvica
- 5) ECG
- 6) Cultivo de orina si mantiene diuresis
- 7) Tipaje HLA y tasa de Ac citotóxicos frente al panel
- 8) Si el receptor es > 50 años
 - a) Estudio prostático (no obligatorio, solo postestativo)
 - a.1) Tacto
 - a.2) PSA anual
 - a.3) Según los parámetros previos: eco transrectal y biopsia si procede.
- 9) Si receptor es > 55 años, o tiene historia de aterosclerosis o hay alguna calcificación vascular en la Rx de abdomen:
 - Tac multicorte con reconstrucciones coronales para ver la pared vascular arterial del sector aortico-iliaco

- 10) Si existe historia de malformación o cirugías de las vías urinarias o de los riñones se valorarán la necesidad de realizar TAC abdomino-pelvico, cistografía y estudio urodinámico.

Criterios absolutos de exclusión del donante:

- 1) Neoplasia potencialmente metastizantes (incluidas las del SNC)
- 2) Sepsis no controlada con fracaso multiorgánico
- 3) Insuficiencia renal crónica de cualquier causa (no se excluirán los fracasos renales agudos)

Criterios relativos de exclusión:

- 1) Edad ilimitada
 - Si el donante está entre 60 y 74 años se hace una biopsia por congelación
 - Si el % GE es < 15% riñón válido para trasplante renal único.
 - Si el % GE es > 15% trasplante renal doble en un solo receptor
 - Si el donante es ≥ 75 años Tx doble (independientemente del % de GE)
- 2) Los deterioros agudos de la creatinina serica, en principio no excluye la donación, aunque se valorará la realización de una biopsia
- 3) Los antecedentes de HTA y/o diabetes, si la creatinina serica es normal, no excluyen la donación renal.
- 4) Malformación o lesión irreparable del riñón o sus vasos
- 5) Riñones de niños < 2 años con un tamaño < 6cm (no se aceptan en nuestro hospital pero deben vehicularse al H. Clínico de Madrid donde los trasplantan con éxito en adultos)
- 6) Donantes infectados por el virus B y/o C, no se excluirán y sus riñones se distribuirán en receptores:
 - a) Donante virus C ira para receptor virus C(+) con PCR(+)
 - b) Donante virus B ira para receptor virus B(+)

Selección del receptor:

- 1) Adecuar la edad del receptor a la edad del donante
 - Riñones de donante > 60 años trasplantados simples o dobles para receptores > de 55 años. Si va a ser simple y el donante es > 70 años seleccionar receptores más mayores.
- 2) Adecuar peso del donante con peso del receptor
- 3) Buscar la menor incompatibilidad HLA
- 4) Largo tiempo en lista de espera
- 5) Tendrá preferencia todos aquellos receptores con graves problemas en diálisis como, la falta de acceso vascular con imposibilidad de diálisis peritoneal, o una mala tolerancia psíquica o física a la diálisis.

Preparación del receptor:

- 1) Completar el documento número 1 con la historia del receptor y los datos de interés (Tasa de Ac citotóxicos, número de transfusiones, serología, tipaje HLA y diuresis

residual) y los datos del donante: sexo, edad, causa de muerte, situación hemodinámica, volumen de diuresis, creatinina sérica, proteinuria, tipaje HLA y serología. Exploración física y datos analíticos y Radiológicos del receptor.

- 2) Diálisis si precisa. Baño y rasurado.
- 3) Medicación pre-cirugía a) inmunosupresión, b) profilaxis antibiótica (kefol 1gr i.v. antes de bajar a quirófano y posteriormente 1gr i.v. cada 6 horas hasta completar 4 dosis) c) protección gástrica: Omeprazol 20 mg antes de bajar a quirófano, luego 20 mg o comprimido cada 12 horas. d) otros: si es preciso hipotensores orales

Protocolo Anestesia:

Protocolo Quirúrgico:

PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESION

A) Prevención del rechazo agudo

1) Protocolo en receptores jóvenes (<55 años) que reciben un riñón de donante (<60 años)

a) Esteroides

- **6 Metil Prednisolona i.v.:**
 - a) 2.5 mg/Kg antes de bajar a quirófano
 - b) 2.5 mg/Kg en quirófano tras desclampar
- **Prednisona:**
 - a) 0.5 mg/Kg desde el 1^{er} día postrasplante. Reducción paulatina hasta alcanzar los 10mg/día en el 3^{er} mes, 5mg/día en el 6^o mes

b) Tacrolimus

- 0.15-0.2 mg/Kg dosis oral antes de bajar a quirófano
- Desde el 1^{er} día postrasplante 0.1-0.2 mg/Kg/día para mantener niveles en sangre total entre 8 y 12 ng/ml

c) Cellcept o Myfortic

Si Cellcept

- 1gr oral antes de bajar a quirófano
- 1g/12h desde el 1^{er} día postrasplante

Si Myfortic

- 720 mg (2 comprimidos de 360 mg antes de bajar a quirófano)
- 720 mg (2 comprimidos de 360 mg /12h desde el 1^{er} día posTx

2) Protocolo en receptor mayores (>55 años) que recibe un riñón de donante (>60 años)

a) Simulect 20 mg IV el día 0 dos horas antes del trasplante y al 4^o día posTx

b) Esteroides

- **6 Metil Prednisolona i.v.:**
 - c) 2.5 mg/Kg antes de bajar a quirófano
 - d) 2.5 mg/Kg en quirófano tras desclampar
 - **Prednisona:**
 - a) 0.5 mg/Kg desde el 1^{er} día postrasplante. Reducción paulatina hasta alcanzar los 15mg/día en el 3^{er} mes, 10mg/día en el 6^o mes y 5 mg/día al año
- c) **Sandimmun Neoral o Prograf**
- Si Sandimmun:** - 3mg/Kg oral antes de bajar a quirófano
- 5mg/Kg/día ajustado dosis para mantener niveles en sangre total entre 75-150ng/ml en la 1ra. semana y 150-200 ng/ml a partir del 8^o día.
- Si Prograf:** - 0.05mg/Kg antes de bajar a quirófano
- 0.10mg/Kg (repartidos cada 12h) para mantener niveles de 4-6 ng/ml la 1ra. semana y niveles de 8-10 ng/ml a partir del 8vo. día.
- d) **Cellcept o Myfortic**
- Si Cellcept**
- 1gr oral antes de bajar a quirófano
 - 1g/12h desde el 1^{er} día postrasplante
- Si Myfortic**
- 720 mg (2 comprimidos de 360 mg antes de bajar a quirófano)
 - 720 mg (2 comprimidos de 360 mg /12h desde el 1er. día posTx)
- 3) **Protocolo en segundos trasplantados que perdieron el 1er. trasplante por causas no inmunológicas agudas (por ej.: Rechazo crónico, Trombosis, problemas urológicos, etc.)**
- a) **Simulect** 20 mg IV el día 0 dos horas antes del trasplante y al 4to.día posTx
- b) **Esteroides**
- **6 Metil Prednisolona i.v.:**
 - c) 2.5 mg/Kg antes de bajar a quirófano
 - d) 2.5 mg/Kg en quirófano tras desclampar
 - **Prednisona:**
 - a) 0.5 mg/Kg desde el 1^{er} día postrasplante. Reducción paulatina hasta alcanzar los 15mg/día en el 3^{er} mes, 10mg/día en el 6^o mes y 5 mg/día al año
- c) **Sandimmun Neoral o Prograf**
- Si Sandimmun:** - 5mg/Kg IV antes de bajar a quirófano
- 5mg/Kg/día VO ajustado dosis para mantener niveles en sangre total niveles entre 150-175ng/ml en la 1ra. semana y 200-250 ng/ml a partir del 8vo. día.
- Si Prograf:** - 1mg/Kg antes de bajar a quirófano

- 0.15mg/Kg (repartidos cada 12h) para mantener niveles de 7-9ng/ml la 1ra. semana y niveles de 9-11 ng/ml a partir del 8vo. día.

4) Protocolo en receptores con alto riesgo inmunológico: cuádruple terapia (a.segundo o sucesivos trasplantes con pérdidas del los previos por rechazo agudo, b.Tasas Ac citocóxicos >50%, c.Prueba cruzada histórica positiva)

a) Esteroides

- **6 Metil Prednisolona i.v.:**
 - e) 2.5 mg/Kg antes de bajar a quirófano
 - f) 2.5 mg/Kg en quirófano tras desclampar
- **Prednisona:**
 - a) 0.5 mg/Kg desde el 1^{er} día postrasplante. Reducción paulatina hasta alcanzar los 15mg/día en el 3^{er} mes, 10mg/día en el 6^o mes y 5 mg/día al año

b) Timoglobulina

- 1.5mg/Kg/día en perfusión continua durante 8 horas (la primera comienza a administrarse por vía central tras la inducción anestésica). En total se administrará durante 7 días. Cada dosis de 1.5mg/Kg se diluirá en 500cc de salino y se perfundirá, por vía intravenosa, lentamente, durante al menos 8-12h. Previa a la administración se hará una prueba cutánea de hipersensibilidad

c) Tacrolimus o Ciclosporina

Si Tacrolimus :

- 0.15-0.2 mg/Kg dosis oral antes de bajar a quirófano
- Desde el 1^{er} día postrasplante 0.1-0.2 mg/Kg/día para mantener niveles en sangre total entre 9 y 12 ng/ml

Si Ciclosporina:

- 10 mg/Kg dosis oral antes de bajar a quirófano.
- 5mg/Kg ajustar la dosis para mantener niveles de 200-300 ng/ml desde el 1er. día.

d) Cellcept o Myfortic

Si Cellcept

- 1gr oral antes de bajar a quirófano
- 1g/12h desde el 1^{er} día postrasplante

Si Myfortic

- 720 mg (2 comprimidos de 360 mg antes de bajar a quirófano)
- 720 mg (2 comprimidos de 360 mg /12h desde el 1er. día posTx)

5) Protocolo en receptores con alto riesgo de necrosis tubular aguda (1. Riñones de donantes a corazón parado, 2. Riñones con isquemias frías >30-35 horas, 3. Riñones de donantes con gran inestabilidad hemodinámica y fracaso renal agudo, 4. Riñones de niños <6 años). El objetivo de este protocolo es introducir el tacrolimus o la ciclosporina A una vez que el injerto haya iniciado su

recuperación, sin merma de la potencia inmunosupresora. Por eso se pauta los primeros días Timoglobulina o Simulect.

5ª) Ante receptor mayor (con donante mayor o joven)

a) Simulect 20 mg IV el día 0 dos horas antes del trasplante y al 4to.día posTx

b) Esteroides

- **6 Metil Prednisolona i.v.:**

c) 2.5 mg/Kg antes de bajar a quirófano

d) 2.5 mg/Kg en quirófano tras desclampar

- **Prednisona:**

b) 0.5 mg/Kg desde el 1^{er} día postrasplante. Reducción paulatina hasta alcanzar los 15mg/día en el 3^{er} mes, 10mg/día en el 6º mes y 5 mg/día al año

c) Cellcept

d) 1gr oral antes de bajar a quirófano

e) 1gr/12h desde el 1^{er} día postrasplante

d) Tacrolimus o Ciclosporina retrasado

Si Tacrolimus: Iniciar al 7º día o antes si comienza con diuresis efectiva. Dosis inicial 0.15 mg/Kg/día para obtener niveles de 4 –6 ng/ml durante la 2ª semana y 8-10 ng/ml a partir del 15º día.

Si Ciclosporina: Iniciar al 7º día o antes si comienza con diuresis efectiva. Dosis inicial 3mg/Kg para obtener niveles de 75-125 ng/ml durante la 2ª semana y 150-200 ng/ml a partir del 15º día.

5b) Receptor joven (< 55 años)

a) Esteroides

- **6 Metil Prednisolona i.v.:**

g) 2.5 mg/Kg antes de bajar a quirófano

h) 2.5 mg/Kg en quirófano tras desclampar

- **Prednisona:**

a) 0.5 mg/Kg desde el 1^{er} día postrasplante. Reducción paulatina hasta alcanzar los 15mg/día en el 3^{er} mes, 10mg/día en el 6º mes y 5 mg/día al año

b) Timoglobulina:

- 1.5mg/Kg/día en perfusión continua durante 8 horas (la primera comienza a administrarse por vía central tras la inducción anestésica). En total se administrará durante 7 días. Cada dosis de 1.5mg/Kg se diluirá en 500cc de salino y se perfundirá, por vía intravenosa, lentamente, durante al menos 8-12h. Previa a la administración se hará una prueba cutánea de hipersensibilidad.

c) Tacrolimus o Ciclosporina A

- Se administrará en dosis crecientes desde el 5º día o antes cuando comience a recuperarse la diuresis. Se iniciará el Prograft a dosis de 0.05 mg/kg/día y la Ciclosporina A a dosis de 3mg/Kg/día y se irán

incrementando paulatinamente hasta alcanzar niveles de 8-12ng/ml para el Tacrolimus y de 200-250ng/ml en el 15º día de evolución.

d) Cellcept o Myfortic

- 1gr oral antes de bajar a quirófano
- 1gr/12h desde el 1^{er} día postrasplante

B) Tratamiento del rechazo agudo

1) Tratamiento de primera línea "Choques de esteroides"

Se administra 1gr de 6Metil prednisona (Solumoderin 1gr diluido en 250cc de suero glucosado a pasar en 30min i.v.) durante 3 días consecutivos (a veces el último gramo se divide en 500 y 500 y se dan en el 3er y un 4º día)

2) Tratamiento de segunda línea (si el rechazo agudo es resistente) (debe comprobarse que persiste tras el tratamiento previo mediante una biopsia renal)

2a) Timoglobulina: 1.5mg/Kg cada 12h diluido en 500cc de salino a pasar en 8-12h. Se administrará, según la respuesta clínica durante 7 a 10 días, nunca más de 15 dosis (contando con las dosis que se administraron como inducción, si esto se hizo)

2b) Si es Rechazo agudo y está mediado por Ac (certeza si hay C4d + en biopsia o sospecha, si el paciente es de alto riesgo y el rechazo agudo es grado II o más)

- Plasmaféresis 8 sesiones
- Poliglobin 3g/Kg repartidos en 6 dosis alternando un día plasmaféresis y otro Poliglobin.
- Valorar también tratamiento con timoglobulina

Nota: Si el C4d es positivo tiene prioridad el tratamiento con Plasmaféresis + Poliglobin sobre la Timoglobulina.

3) Tratamiento de rescate. Si el rechazo no responde al tratamiento de segunda línea o si la respuesta es solo parcial (por ejemplo que la creatinina sérica quede alta, entre 4 y 5mg/dl) (es deseable que esta resistencia al tratamiento se compruebe con biopsia).

- Sustituir Ciclosporina A por Tacrolimus
- Administrar si no lo tomaba Micofenolato Mofetil
- Nuevos choques de Esteroides de 250mg de Solumoderin durante 3-4 días

C) Cambios en el tratamiento inmunosupresor

- 1) Nefrotoxicidad por Ciclosporina A y/o Tacrolimus
 - a) Mantener niveles en rango bajo (Tacrolimus 4-6ng/ml, Ciclosporina A 75-125ng/ml) y mantener Cellcept en 2gr/día o sustituir este por rapamicina o everolimus a dosis de 2gr/día o 0.75mg/12 h respectivamente para mantener niveles en sangre de 5ng/ml
 - b) Si con a) es insuficiente y se ha demostrado la toxicidad con biopsia, cambiar Tacrolimus o Ciclosporina A por RAPAMICINA. Quedaría entonces una triple terapia con E + RAPAMICINA (Sirolimus dosis de 2-3 mg/día o Certican (Everolimus 0.75 mg/12h), para mantener niveles 8-12ng/ml y Cellcept (500 mg/12h)
- 2) Rechazo agudo no controlado con Esteroides que requiere tratamiento con Timoglobulina
 - a) Si el paciente está con Ciclosporina A cambiar a Tacrolimus
 - b) Si no está con Cellcept introducirlo.
- 3) Neurotoxicidad grave (convulsiones, encefalopatía, etc..) por Ciclosporina A o Tacrolimus
 - a) Cambiar de Tacrolimus a Ciclosporina A o viceversa según con lo que estuviera
 - b) Cambiar ambos fármacos por RAPA, dejando el protocolo en RAPA + E + Cellcept (en la misma pauta que 1b).
- 4) Hirsutismo / hipertrofia gingival por Ciclosporina A / Hipercolesterolemia no controlada
 - a) Cambiar a Tacrolimus
- 5) Diabetes inducida por Tacrolimus
 - a) Cambiar a Ciclosporina A si persiste la diabetes tras reducir drásticamente o retirar los esteroides
- 6) Pacientes con riesgo de neoplasia, antecedente de neoplasia o neoplasia de novo
 - a) Cambiar a Rapamicina o everolimus.
 - a.1) Disminuir progresivamente hasta retirar en dos semanas la Ciclosporina A o Tacrolimus.
 - a.2) Introducir Rapamicina o Everolimus a dosis de 2-3mg/día o 0.75mg/12h respectivamente, para mantener niveles de 8-12 ng/ml en 2 semanas.
 - a.3) El Micofenolato se retirará al introducir la Rapamicina pero se reintroducirá al retirar la Ciclosporina A o Tacrolimus.
 - a.4) Ver tolerancia a la Rapamicina, si hay que suspenderla se volverá a la inmunosupresión inicial.

D) Tratamiento inmunosupresor a largo plazo

- 1) Filosofía: mantener una inmunosupresión que prevenga eficazmente el rechazo agudo y crónico con los mínimos efectos secundarios sobre infecciones neoplásicas y toxicidades propias de cada fármaco
- 2) Estructura de esta inmunosupresión
 - a) Los esteroides: por el protocolo, a los 6-12meses la dosis diaria será muy baja 2.5-5mg/día
 - a.1) **¿En que receptores se pueden retirar los Esteroides?**
 - a.1.1) Receptores >50 años sin rechazo agudo y en tratamiento con Tacrolimus sobre todo si produce diabétes, severa osteopenia o necrosis aséptica de la cabeza femoral.

- a.1.2) Mujeres tratadas con Tacrolimus sin rechazo agudo en las que produzca unos negativos efectos estéticos.
- a.1.3) Receptores de cualquier edad sin rechazo agudo previo con diabetes esteroidea o necrosis aséptica del fémur.
- a. 1.4) En cualquier receptor que tras el 1er año no haya presentado rechazo agudo, de cualquier edad, dejando siempre doble terapia con Tacrolimus (niveles de 9-12 ng/ml), o Ciclosporina A (niveles de 250-300 ng/ml) y Micofenolato 1g/día.
- b) Tacrolimus / Ciclosporina A: su mantenimiento es obligado a largo plazo.
Los niveles mas adecuados serán:
 - b.1) Tacrolimus
Jóvenes:
 - 1^{er} año 8-12 ng/ml
 - > 1^{er} año 7-10 ng/mlMayores (nos obliga a pautar concomitantemente cellcept 500mg/12h)
 - 1^{er} año 5-7 ng/ml
 - > 1^{er} año 4-6 ng/ml
 - b.2) Ciclosporina A (siempre con Cellcept de 1-2gr/día)
Jóvenes:
 - 1^{er} año 200-300 ng/ml
 - > 1^{er} año 150-200 ng/mlMayores
 - 1^{er} año 100-150 ng/ml
 - > 1^{er} año 75-125 ng/ml
- c) Cellcept: Deben acompañar siempre que sea posible a las terapias con Ciclosporina A y Tacrolimus.

PROTOCOLO DE PROFILAXIS ANTI INFECCIOSA

1.- Profilaxis antibacteriana

- a) En el postoperatorio inmediato se usarán 4 dosis de 1gr de Kefol separadas por intervalos de 6h
- b) La profilaxis de la infección urinaria se realizará durante los primeros 9 meses con Septrin (Septrin Forte 1comp/L, X y V). En pacientes con infecciones urinarias de repetición o con riesgo por malformaciones o litiasis en su vía urinaria, se pautará profilaxis con fosfocina 500mg/día o bien con antibióticos sensibles según antibiograma

2.- Profilaxis anti Pneumocistis Carinii

Se realizará durante 9 meses con Septrin Forte 1comp/L, X y V

3.- Profilaxis anti CMV

- a) Indicaciones
 - a1) Trasplantes con status serológico CMV donante(+) / receptor(-)
 - a2) Receptores tratados con Timoglobulina o anticuerpos antilinfocíticos en general.

b) Tratamiento

b1) Receptores con status CMV donante(+)/receptor(-)

- Valganciclovir 450 mg/12h durante 3 meses (ajustar según Crs), comienza a partir del día 7 postrasplante.

b2) Receptores tratados con Timoglobulina.

- Ganciclovir de 2.5-5mg/Kg i.v. durante el tiempo que esté con Timoglobulina.
- Luego Valganciclovir 450 mg/12h durante 3 meses.

4.- En receptores con Ag HVB +

- Lamivudina 100 mg/12h

Independiente de que reciba un riñón de un donante virus B + o negativo.

COMBINACIONES DE INMUNOSUPRESORES EN LA TERAPIA DE MANTENIMIENTOS DEL TRASPLANTE RENAL

PAUTA	JUSTIFICACION	% ENFERMOS
Esteroides solos	<ul style="list-style-type: none"> ●Toxicidad a los anticalcineurínicos, azatioprina, micofenolato mofetil, ácido micofenólico e inhibidores de m-TOR ●Reducción extrema de la inmunosupresión por tumores o infección grave. 	< 1%
Esteroides y azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> ●Continuación de la pauta de inducción de los años ochenta en los pacientes en los que la tolerancia inmunológica ha sido buena y no han tenido complicaciones. ●Por toxicidad o complicaciones de otros inmunosupresores mas eficaces 	5%
Esteroides y ciclosporina A	<ul style="list-style-type: none"> ●Continuación de la pauta de inducción de los años ochenta. ●Toxicidad a azatioprina o micofenolato mofetil o ácido micofenólico o inhibidores de m-TOR 	5%
Esteroides+ciclosporina+ azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> ●Continuación de pauta de inducción de los años ochenta y primeros años noventa ●Efectos secundarios de micofenolato mofetil o ácido micofenólico o inhibidores de m-TOR 	5%
Ciclosporina solo	<ul style="list-style-type: none"> ●Terapia libre de esteroides para evitar o tratar complicaciones de estos (diabetes, osteopenia, trastornos lipídicos, etc..) ●Efectos secundarios de azatioprina o micofenolato mofetil o ácido micofenólico o inhibidores de m-TOR ●Buena tolerancia inmunológica a la monoterapia con ciclosporina A sola sin necesidad de introducir una segunda droga inmunosupresora 	2%
Ciclosporina A+ micofenolato mofetil+ esteroides	<ul style="list-style-type: none"> ● Mantenimiento de una terapia inmunosupresora clásica de inducción ● Tras conversión desde tacrolimus por efectos secundarios de este 	15%
Ciclosporina A+micofenolato mofetil	<ul style="list-style-type: none"> ● Terapia libre de esteroides para evitar o tratar complicaciones de estos (diabetes, osteopenia, trastornos lipídicos, etc..) 	5%

Tacrolimus+esteroides	<ul style="list-style-type: none"> ●Continuación de la inducción ●Tras retirar micofenolato mofetil o ácido micofenólico o inhibidores de m-TOR por complicaciones ● Tras conversión desde ciclosporina A por efectos secundarios de esta 	5%
Tacrolimus+esteroides+azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> ●Como continuación de terapias de inducción antigua (mediados de los noventa) ● Tras retirar micofenolato mofetil o ácido micofenólico o inhibidores de m-TOR por complicaciones ● Tras conversión desde ciclosporina A por efectos secundarios de esta. 	5%
Tacrolimus+azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> ● Terapia libre de esteroides para evitar o tratar complicaciones de estos (diabetes, osteopenia, trastornos lipídicos, etc..) ● Tras retirar micofenolato mofetil o ácido micofenólico o inhibidores de m-TOR por complicaciones ● Tras conversión desde ciclosporina A por efectos secundarios de esta 	5%
Tacrolimus+micofenolato mofetil+esteroides	<ul style="list-style-type: none"> ●Continuación de la terapia de inducción ● Tras conversión desde ciclosporina A por efectos secundarios de esta. 	20%
Tacrolimus+micofenolato mofetil	<ul style="list-style-type: none"> ● Terapia libre de esteroides para evitar o tratar complicaciones de estos (diabetes, osteopenia, trastornos lipídicos, etc..) ● Tras conversión desde ciclosporina A por efectos secundarios de esta. 	5%
Prograf solo	<ul style="list-style-type: none"> ● Terapia libre de esteroides para evitar o tratar complicaciones de estos (diabetes, osteopenia, trastornos lipídicos, etc..) ● Tras retirar de azatioprina, micofenolato mofetil o ácido micofenólico o inhibidores de m-TOR por complicaciones ● Tras conversión desde ciclosporina A por efectos secundarios de esta. ●Buena tolerancia inmunológica a la monoterapia con tacrolimus solo sin necesidad de introducir una segunda droga inmunosupresora. 	2%
Ciclosporina A+inhibidores de m-TOR+esteroides	<ul style="list-style-type: none"> ●Como continuación de la terapia de inducción ●Tras conversión desde azatioprina, micofenolato mofetil o ácido micofenólico por tumor en el receptor, prevención de rechazo crónico o nefrotoxicidad por anticalcineurínicos que obliga a reducir sus dosis y niveles. 	2%
Ciclosporina A+inhibidores de m-TOR	<ul style="list-style-type: none"> ● Terapia libre de esteroides para evitar o tratar complicaciones de estos (diabetes, osteopenia, trastornos lipídicos, etc..) 	2%

	<ul style="list-style-type: none"> ●Tras conversión desde azatioprina, micofenolato mofetil o ácido micofenólico por tumor en el receptor, prevención de rechazo crónico o nefrotoxicidad por anticalcineurínicos que obliga a reducir sus dosis y niveles 	
Ciclosporina A+ácido micofenólico+esteroides	<ul style="list-style-type: none"> ● Continuación de la terapia de inducción. ●Tras conversión desde azatioprina, micofenolato mofetil o inhibidores de m-TOR por efectos secundarios de estos fármacos. 	3%
Tacrolimus+inhibidores de m-TOR+esteroides	<ul style="list-style-type: none"> ●Tras conversión desde azatioprina, micofenolato mofetil o ácido micofenólico por tumor en el receptor, prevención de rechazo crónico o nefrotoxicidad por anticalcineurínicos que obliga a reducir sus dosis y niveles. 	1%
Tacrolimus+inhibidores de m-TOR	<ul style="list-style-type: none"> ● Terapia libre de esteroides para evitar o tratar complicaciones de estos (diabetes, osteopenia, trastornos lipídicos, etc..) ●Tras conversión desde azatioprina, micofenolato mofetil o ácido micofenólico por tumor en el receptor, prevención de rechazo crónico o nefrotoxicidad por anticalcineurínicos que obliga a reducir sus dosis y niveles. ● Tras conversión desde ciclosporina A por efectos secundarios de esta. 	1%
Tacrolimus+ácido micofenólico+esteroides	<ul style="list-style-type: none"> ●Tras conversión desde azatioprina, micofenolato mofetil o inhibidores de m-TOR por efectos secundarios de estos fármacos. ● Tras conversión desde ciclosporina A por efectos secundarios de esta. 	4%
Tacrolimus+ácido micofenólico	<ul style="list-style-type: none"> ● Terapia libre de esteroides para evitar o tratar complicaciones de estos (diabetes, osteopenia, trastornos lipídicos, etc..) ●Tras conversión desde azatioprina, micofenolato mofetil o inhibidores de m-TOR por efectos secundarios de estos fármacos. ● Tras conversión desde ciclosporina A por efectos secundarios de esta. 	2%
Inhibidores de m-TOR+mofetil o ácido micofenólico+esteroides	<ul style="list-style-type: none"> ●Como continuación de una terapia de inducción que contempla la retirada de los anticalcineurínicos entre los tres y doce meses postrasplante. ●Conversion desde los anticalcineurínicos por toxicidad a estos, tumor del receptor o prevención del rechazo crónico. 	1%
Inhibidores de m-TOR+esteroides	<ul style="list-style-type: none"> ●Como continuación de una terapia de inducción que contempla la retirada de los anticalcineurínicos entre los tres y doce meses postrasplante. 	

	<ul style="list-style-type: none"> ●Tras retirar de azatioprina, micofenolato mofetil o ácido micofenólico por complicaciones. ●Conversion desde los anticalcineurínicos por toxicidad a estos, tumor del receptor o prevención del rechazo crónico. 	1%
Inhibidores de m-TOR+micofenolato mofetil o ácido micofenólico	<ul style="list-style-type: none"> ● Terapia libre de esteroides para evitar o tratar complicaciones de estos (diabetes, osteopenia, trastornos lipídicos, etc..) ●Como continuación de una terapia de inducción que contempla la retirada de los anticalcineurínicos entre los tres y doce meses postrasplante. ●Conversion desde los anticalcineurínicos por toxicidad a estos, tumor del receptor o prevención del rechazo crónico. 	1%
Micofenolato mofetil o ácido micofenólico+esteroides	<ul style="list-style-type: none"> ● Tras conversión desde ciclosporina A o tacrolimus por efectos secundarios de estos. ●Tras conversión desde azatioprina, o inhibidores de m-TOR por efectos secundarios de estos fármacos. 	1%
Micofenolato mofetil o ácido micofenólico solos	<ul style="list-style-type: none"> ●Terapia libre de esteroides para evitar o tratar complicaciones de estos (diabetes, osteopenia, trastornos lipídicos, etc..) ●Tras conversión desde ciclosporina A o tacrolimus por efectos secundarios de estos. ●Tras conversión desde azatioprina, o inhibidores de m-TOR por efectos secundarios de estos fármacos. 	1%

Total: 100%

Anticalcineurínicos: ciclosporina A y tacrolimus

Inhibidores de m-TOR: rapamicina (o sirolimus) y everolimus

Micofenolato mofetil: cellcept

Ácido micofenólico: myfortic

Azatioprina: imurel

En la Comunidad de Madrid se siguen en consulta aproximadamente entre 3500 y 4000 trasplantes renales funcionantes, de los cuales unos 500-800 son pacientes de la comunidad de Castilla la Mancha.

Los porcentajes de pacientes que están en las terapias de mantenimiento, expuestas en la tabla, son aproximados ya que, en este momento no hay ningún registro que objetivamente recoja este dato. Con el tiempo lógicamente pueden ir cambiando estos porcentajes, sobre todo si aumenta el uso de los nuevos inmunosupresores (ácido micofenólico e inhibidores de m-TOR) para evitar los efectos secundarios de los más antiguos.

